

ALKYLATION ÉNANTIOSÉLECTIVE D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES
&
SYNTHÈSE DE MONOMÈRES BIS(ACIDE SULFONIQUE), VERS LA CRÉATION D'UNE MEMBRANE
ÉCHANGEUSE DE PROTONS
&
RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE DES AZOTURES ALLYLIQUES, VERS LA CONCEPTION
D'INTERRUPTEURS MOLÉCULAIRES

par

Philippe ABEL

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, février 2017

Le 16 février 2017

*Le jury a accepté le mémoire de Monsieur Philippe ABEL
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude SPINO

Directeur de recherche

Département de chimie

Professeur Alexandre Drouin

Codirecteur de recherche

Département de chimie, Université Bishop

Professeur Guillaume Bélanger

Évaluateur interne

Département de chimie

Professeur Jean Lessard

Président-rapporteur

Département de chimie

« Aller anfang esch schwar. »

– Tout début est difficile –

Proverbe Alsacien

*« La science n'a pas de patrie,
parce que le savoir est le patrimoine de l'humanité,
le flambeau qui éclaire le monde. »*

Louis Pasteur

SOMMAIRE

Le premier chapitre traite du développement d'une méthode d'alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques. Cette méthode permettrait de préparer directement des substrats chiraux nécessaire au réarrangement Drouin-Lessard-Spino, intégré dans une stratégie de synthèse innovante des alcaloïdes. L'origine de la dissymétrie de la réaction via la discrimination faciale d'un électrophile envers un anion énolate est expliquée dans ce chapitre. L'optimisation des conditions de réaction jusqu'aux conditions actuelles y est aussi présentée.

Mots-clés : *acide hydroxamique ; chiralité ; réarrangement Drouin-Lessard-Spino.*

Keywords: *hydroxamic acid; chirality; Drouin-Lessard-Spino rearrangement.*

Le second chapitre est consacré à la préparation d'un monomère super-acide, intégrable dans un polymère ayant vocation à devenir une membrane échangeuse de protons. Cette membrane trouvera une application dans les piles à combustibles où, à l'instar des résines Nafion®, ses propriétés acides permettront le passage d'un courant protonique. Il est discuté dans ce chapitre du rôle d'une membrane échangeuse de protons au sein des piles à combustibles de types PEMFC. Aussi, les approches envisagées pour la fabrication du noyau dibenzo-*p*-dioxine du monomère et les méthodes d'introduction des groupements acides sulfoniques y sont présentés.

Mots-clés : *pile à combustible ; dibenzo-*p*-dioxine.*

Keywords: *Fuel cell; dibenzo-*p*-dioxin.*

Le troisième chapitre présente l'étude d'un équilibre du réarrangement sigmatropique [3,3] des azotures allyliques, dans le but de concevoir un interrupteur moléculaire. La différenciation entre un interrupteur, commutateur, actionneur moléculaire est faite dans ce chapitre. La synthèse des différents systèmes allyliques étudiés y est présentée ainsi que la recherche d'un cation métallique ayant une influence sur l'équilibre du réarrangement.

Mots-clés : *interrupteur moléculaire ; azoture allylique.*

Keywords: *molecular switch; allylic azide.*

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je tiens à remercier Claude Spino pour m'avoir accueilli au sein de ton groupe. Tu es un excellent pédagogue, passionné et qui montre un réel intérêt à la réussite de tes étudiants. Tes conseils et ta proximité m'ont permis de devenir un bien meilleur chimiste.

Également merci au P^r Alexandre Drouin, pour ta co-supervision dans le projet des acides hydroxamiques. Aussi, merci aux professeurs Jean Lessard et Guillaume Bélanger d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

Je tiens à remercier mes collègues du laboratoire Spino, surtout Sam, Pascal et Jean-Philippe : les discussions que j'ai eues avec vous (lorsque professionnelles !) ont toujours été très enrichissantes. Ainsi que tous les autres membres du groupe Spino que j'ai pu côtoyer ces trois dernières années : Martin, Nora, Kévin, Tony, Isa, Florian et Machhindra, mon colocataire de bureau, qui a toujours su résister devant mes invasions incessantes. Je n'oublierai pas les membres des groupes Bélanger et Legault, particulièrement Johanne, Clémence, Odile et Yoann. Merci à vous tous qui, autour d'une bière ou derrière une hotte, avez contribué, chacun à votre façon, à mon sourire quotidien.

Merci aussi au personnel du département de chimie : René Gagnon, Michel Trottier, Jean-Marc Chapuzet, Solange Thériault, Maurice Luc et François Rivard qui ont permis que ma maîtrise se déroule dans les conditions les plus optimales.

Un merci spécial à David, pour ta patience, ton soutien et surtout pour l'effort de faire semblant de comprendre ce que je te raconte chaque fois que l'on parle chimie.

Merci également à ma famille et mes proches que j'ai laissés derrière moi et qui continuent de me soutenir malgré la distance.

Finalement, je tiens à remercier les organismes qui ont subventionnés mon travail, soit le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, la faculté des sciences de l'Université de Sherbrooke ainsi que l'Université Bishop.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	IV
REMERCIEMENTS	V
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES SCHÉMAS.....	XIV
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
I.1 Alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques cycliques	1
I.2 Synthèse de monomères bis-acide sulfonique.....	2
I.3 Réarrangement sigmatropique des azotures allyliques.....	2
CHAPITRE 1 : ALKYLATION ÉNANTIOSÉLECTIVE D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES	5
1.1. Introduction.....	5
1.1.1. Les acides hydroxamiques - propriétés générales	5
1.1.2. Intérêt des acides hydroxamiques.....	6
1.1.3. Contexte et objectifs du projet.....	9
1.1.3.1. Découverte du réarrangement Drouin-Lessard-Spino	9
1.1.3.2. Objectifs du projet.....	13
1.2. Résultats et discussion	15
1.2.1. Synthèse des acides hydroxamiques cycliques	15
1.2.2. Développement d'une méthode de C-Alkylation des acides hydroxamiques.....	17
1.2.3. Alkylation en présence de Zn^{2+}	19
1.2.3.1. Ajout d'un ligand	21
1.2.4. Modification de la base	25
1.2.4.1. Déprotonation avec un amidure de zinc ou un alkylure de zinc.....	25
1.2.4.2. Déprotonation avec le <i>n</i> -butyllithium.....	28
1.3. Conclusion	29
1.1. Travail accompli.....	29
1.2. Problèmes non résolus.....	30

1.3. Par où poursuivre ?	30
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE MONOMÈRES BIS(ACIDE SULFONIQUE), VERS LA CRÉATION D'UNE MEMBRANE ÉCHANGEUSE DE PROTONS	33
2.1. Introduction.....	33
2.1.1. Les piles à combustibles.....	33
2.1.2. Objectifs du projet.	38
2.1.3. Précédents.....	39
2.2. Résultats et discussion	40
2.2.1. Double condensation d'Ullmann.....	41
2.2.2. Double addition de Michael sur une <i>o</i> -quinone	43
2.2.3. Dioxines comme résidus de combustion	48
2.3. Conclusion	50
2.3.1. Travail accompli.....	50
2.3.2. Problèmes non résolus.....	51
2.3.3. Par où poursuivre ?.....	51
CHAPITRE 3 : RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE DES AZOTURES ALLYLIQUES, VERS LA CONCEPTION D'INTERRUPTEURS MOLÉCULAIRES.....	53
3.1. Introduction.....	53
3.1.1. Les interrupteurs moléculaires	53
3.1.2. Équilibre des azotures allyliques.....	58
3.1.3. Objectif du projet.....	62
3.2. Résultats et discussion	64
3.2.1. Série Pyridine-Alkyle	64
3.2.1.1. <i>Synthèse des azotures allyliques</i>	65
3.2.1.2. <i>Équilibre des azotures allyliques libres</i>	67
3.2.1.3. <i>Test avec des cations</i>	68
3.2.2. Système Pyridine-Menthyle	74
3.2.2.1. <i>Synthèse des azotures</i>	76
3.2.2.2. <i>Équilibre des azotures allyliques libres</i>	83
3.2.2.3. <i>Criblage des cations métalliques</i>	84
3.2.2.4. <i>Tests faits avec l'ion argent (Ag^+)</i>	86
3.2.2.5. <i>Essais avec l'ion cuivreux (Cu^+) et aurique (Au^{3+})</i>	89
3.2.2.6. <i>Influence du solvant</i>	91

3.2.2.7. Mélange de diastéréoisomères.....	91
3.2.2.8. Réversibilité du système.....	96
3.2.3. Série phényle-hétéroaromatique.....	99
3.2.3.1. Synthèse des azotures allyliques	99
3.2.3.2. Équilibre de l'azoture allylique libre phényle-furane	101
3.2.3.3. Test avec les cations Zn^{2+} et Ag^{+}	102
3.3. Conclusion	104
3.3.1. Travail accompli.....	104
3.3.2. Problèmes non résolus.....	104
3.3.1. Par où poursuivre ?.....	105
CONCLUSION GÉNÉRALE	106
C.1 Alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques cycliques.....	106
C.2 Synthèse de monomères bis-acide sulfonique.....	106
C.3 Réarrangement sigmatropique des azotures allyliques	106
RÉFÉRENCES ET NOTES	107
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	113
Remarques générales	114
Modes opératoires.....	115
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	134
1.53	136
ANNEXE 3 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES-13.....	156
ANNEXE 4 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE 2D	175
(COSY & HSQC).....	175

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SET	Transfert monoélectronique
DLS	Drouin-Lessard-Spino
Ms	Méthanesulfonyle (mésyle)
Tf	Trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
Bn	Benzyle
DEAD	Azodicarboxylate d'éthyle (diethyl azodicarboxylate)
Ac	Acyle
DMAP	Diméthylaminopyridine
LDA	<i>Diisopropyl</i> amidure de lithium
THF	Tétrahydrofurane
Box	Bis(oxazoline)
PyBox	Pyridine bis(oxazoline)
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
DIPA	<i>Diisopropyl</i> amine
Et	Éthyle
Bu	Butyle
Ph	Phényle
Me	Méthyle
Py	Pyridine
PEMFC	Pile à combustible à membrane échangeuse de protons (Proton Exchange Membrane Fuel Cell)
MEA	Assemblage électrode-membrane
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Sulfoxyde de diméthyle (dimethylsulfoxide)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
CSA	Acide camphorsulfonique
DMF	Diméthylformamide

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1. Conditions essayées lors des condensations d'Ullmann	42
Tableau 3.1. : Résultats RMN- ¹ H du criblage.....	71
Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	114

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques.....	1
Figure 2. Monomère dibenzo-p-dioxine bis-acide sulfonique.	2
Figure 3. Azoture allylique libre conjugué et azoture allylique complexé non conjugué.....	3
Figure 4. Structure générale des acides hydroxamiques.	5
Figure 5. Aéro bactéine produite par E. coli.	7
Figure 6. Structure de la déféroxamine et de son complexe avec le Fe^{3+}	7
Figure 7. Sidérophore inverse.	8
Figure 8. Figures ORTEP des complexes de U^{4+} et Zr^{4+} . Reproduite avec la permission.....	9
de John Wiley and Sons. ²	9
Figure 9. Rendements de réarrangement N-Cl vs N-OMs.	11
Figure 10. Identification du produit de C-allylation 1.52 et du produit de O-allylation 1.53.	18
Figure 11. Spectre RMN- ^{13}C montrant l'absence du signal du carbonyle dans le chélate de zinc.	20
Figure 12. Structure des complexes chiraux 1.63-1.65 avec un ligand Box.	22
Figure 13. Différentes géométries du complexe chiral pour inverser l'énantiosélectivité.....	23
Figure 14. Résultats de l'ajout de différents ligands.	24
Figure 15. Rendement en produit C-allylé 1.52 dans les meilleures conditions.	29
Figure 16. Structure des ligands Box sans espaceur.	31
Figure 17. Fonctionnement d'une batterie de piles à combustible à membrane échangeuse de protons.	34
Figure 18. Cliché obtenu par MEB d'un assemblage MEA d'une pile à combustible.	35
Figure 19. Structure du Nafion®.....	36
Figure 20. Morphologie du Nafion®	37
Figure 21. Résultats des calculs théoriques.....	38
Figure 22. Structure générale des monomères tricycliques bis(acide sulfonique).....	39
Figure 23. Monomères bis acide sulfonique déjà fabriqués.....	39
Figure 24 Suivi RMN- ^1H des réactions entre les composés 2.22 et 2.26	46
Figure 25. Équilibre acido-basique de la phénolphtaléine.	55
Figure 26. Isomérisation cis/trans du rétinol.	55
Figure 27. Quelques exemples d'interrupteurs moléculaires photochromiques.	56
Figure 28. Représentation schématique des [2]caténanes et des [2]rotaxanes.....	56

Figure 29. Assemblages supramoléculaires de [2]rotaxanes et de [2]caténanes avec Cu^+ et Cu^{2+}	57
Figure 30. Équilibre des azotures allyliques de Gagneux, Windstein et Young. ⁴⁹	60
Figure 31. Mécanisme d'isomérisation des azotures allyliques.	60
Figure 32. Réarrangement irréversible des cyanates allyliques.	61
Figure 33. Système imaginé intégrant un interrupteur moléculaire basé sur un azoture allylique.	63
Figure 34. Azotures allyliques de 1 ^{ère} série.	64
Figure 35. Mécanisme d'addition 1,4.....	66
Figure 36. Mécanisme de la réaction de Mitsunobu	67
Figure 37. Spectre RMN- ¹ H de l'azoture allyliques 3.30b libre (dans CDCl_3).	68
Figure 38. Azoture 3.30b à différentes concentrations de CSA (H^+).	69
Figure 39. Azoture allylique 3.30b à différentes concentrations de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	70
Figure 40. Illustration des deux types de résultats du criblage	72
Figure 41. Résultat de la réaction de Mitsunobu sur alcool allylique 3.41a.	74
Figure 42. Azotures allyliques comportant un fragment menthyle.....	75
Figure 43. Mécanisme de formation de l'alcyne 3.51	78
Figure 44. Réduction de l'alcool propargylique par le Red-Al.....	81
Figure 45 Azotures allyliques libres.....	83
Figure 46. Essais de quelques métaux sur les azotures allyliques 3.30f-3.31f	85
Figure 47. Agrandissement des signaux de l'azoture non conjugué libre 3.31f et complexé 3.32f.....	86
Figure 48. Spectre 2D : HSQC { ¹³ C- ¹ H} de 3.32f et 3.33f.....	87
Figure 49. Spectre 2D : COSY { ¹ H- ¹ H} ; les flèches montrent les corrélations	88
Figure 50. Levée de dégénérescence des ions-complexes de configuration d ⁸ , d ⁹ et d ¹⁰	89
Figure 51. Spectres RMN- ¹ H de l'azoture allylique 3.30f avec AuCl_3	90
Figure 52. Spectres RMN- ¹ H des échantillons diastéréoisomériquement enrichis en (S)-3.30f	94
Figure 53. Représentation de Newman des diastéréoisomères (S)-3.30f et (R)-3.30f.....	95
Figure 54. Expérience de réversibilité.....	97
Figure 55. Complexes oléfine-argent et valeurs de leurs déplacements chimiques.....	98
Figure 56. Complexes π -argent 3.56 et 3.57	99
Figure 57. Azotures allyliques phényle-furane.	99
Figure 58. Spectre RMN- ¹ H des azotures allyliques 3.59 et d ₁ -3.519.....	102
Figure 59. Essai avec ZnCl_2 dans le méthanol-d ₄	103

Figure 60. Structure possibles des régioisomères de l'azoture allylique phényle-furane.	103
Figure 61. Systèmes maximisant l'interaction syn-pentane (N,C).....	105

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1	6
Schéma 1.2.	9
Schéma 1.3.	10
Schéma 1.4.	12
Schéma 1.5.	12
Schéma 1.6.	13
Schéma 1.7.	14
Schéma 1.8.	14
Schéma 1.9.	15
Schéma 1.10.	16
Schéma 1.11.	16
Schéma 1.12.	17
Schéma 1.13.	17
Schéma 1.14.	19
Schéma 1.15.	21
Schéma 1.16.	26
Schéma 1.17.	26
Schéma 1.18.	27
Schéma 1.19.	27
Schéma 1.20.	28
Schéma 2.1.	36
Schéma 2.2	40
Schéma 2.3	40
Schéma 2.4	41
Schéma 2.5	41
Schéma 2.6	43
Schéma 2.7	44
Schéma 2.8	44

Schéma 2.9	45
Schéma 2.10	45
Schéma 2.11	47
Schéma 2.12	48
Schéma 2.13	48
Schéma 2.14	49
Schéma 2.15	50
Schéma 2.16	52
Schéma 3.1.	59
Schéma 3.2.	61
Schéma 3.3.	62
Schéma 3.4.	65
Schéma 3.5.	73
Schéma 3.6. Rétrosynthèse A.....	77
Schéma 3.7. Rétrosynthèse B.....	77
Schéma 3.8. Rétrosynthèse C	78
Schéma 3.9. Rétrosynthèse D.....	79
Schéma 3.10.	80
Schéma 3.11.	80
Schéma 3.12.	82
Schéma 3.13.	85
Schéma 3.14.	92
Schéma 3.15.	100
Schéma 3.16.	100
Schéma 3.17.	101

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au cours de ma maîtrise dans le laboratoire du P^r Claude Spino, j'ai travaillé sur trois projets de recherche touchant chacun à des types de chimie différente. Ce mémoire de maîtrise comporte trois chapitres, correspondant chacun à un de ces trois projets. L'ensemble est divisé en deux parties. La première partie est tournée vers la méthodologie en synthèse organique et comprend le premier chapitre (alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques cycliques). La seconde est orientée vers la science des matériaux et comprend les deux derniers chapitres (synthèse d'un monomère bis-acide sulfonique ; réarrangement sigmatropique des azotures allyliques). Ci-après est résumé brièvement l'objectif principal de chaque projet. L'introduction, les objectifs ainsi que le contexte de chacun des projets sont plus amplement décrits dans le chapitre qui lui est consacré.

I.1 Alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques cycliques

L'objectif de ce projet de méthodologie est de développer une méthode d'alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques cycliques sur le carbone en alpha du carbonyle (figure 1). L'idée est d'exploiter les propriétés chélatrices bien connues des acides hydroxamiques (et des anions hydroxamates) en même temps que la réactivité des anions de type énolate, afin de former un complexe chiral favorisant l'approche d'un électrophile sur une seule des faces de l'acide hydroxamique.

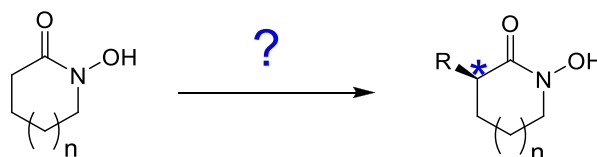


Figure 1. Alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques.

Les laboratoires Spino et Lessard développent en collaboration une méthodologie de synthèse d'alcaloïdes (énantioenrichis) reposant sur un réarrangement d'acides hydroxamiques (et dérivés) cycliques. Ceci a motivé l'intérêt d'effectuer l'alkylation des acides hydroxamiques en version asymétrique permettant d'obtenir directement des intermédiaires énantioenrichis.

I.2 Synthèse de monomères bis-acide sulfonique

Des calculs effectués sur le composé dibenzo-*p*-dioxine bis-acide sulfonique (figure 2) prédisent une augmentation de l'acidité causée par les ponts hydrogènes entre les acides sulfoniques. La distance idéale entre les groupements acides sulfoniques rendrait ces ponts hydrogènes particulièrement forts. L'objectif de ce projet est de fabriquer le monomère et de mesurer son acidité. Si son acidité est aussi forte que prévue, alors le monomère pourra entrer dans la composition de polymères destinés à concevoir des membranes échangeuses de protons comme alternative au Nafion® pour une utilisation dans des piles à combustible.

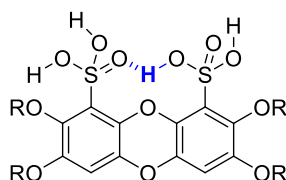


Figure 2. Monomère dibenzo-*p*-dioxine bis-acide sulfonique.

I.3 Réarrangement sigmatropique des azotures allyliques

Le but de ce dernier projet, axé vers la science des matériaux, est de concevoir un interrupteur moléculaire, c'est-à-dire une molécule capable de passer d'un état à un autre état de façon réversible sous l'action d'un stimulus externe. Cet interrupteur est basé sur la propension des azotures allyliques à prendre part à un réarrangement sigmatropique [3.3] à température ambiante. Les systèmes étudiés sont des azotures allyliques comportant d'un côté un noyau pyridine coordonnant et de l'autre côté un groupement stériquement encombrant 'R' (figure 3).

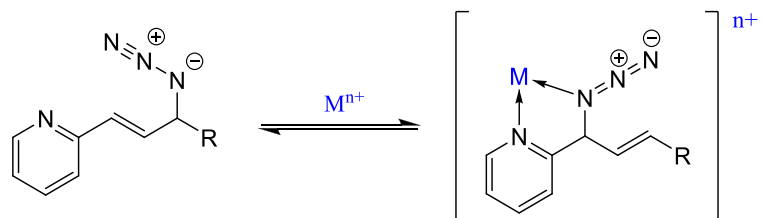


Figure 3. Azoture allylique libre conjugué et azoture allylique complexé non conjugué.

L'idée est d'utiliser un groupement « R » suffisamment encombrant pour déplacer légèrement l'équilibre vers la déconjugaison de l'allyle lorsqu'un métal « M » permet de coordonner le noyau pyridine et l'azoture. La présence d'un métal dans le milieu devrait pouvoir aider à maintenir la forme non conjuguée par l'intermédiaire d'un complexe-pince et ainsi déplacer l'équilibre. Une décoordination ultérieure permettrait alors de redéplacer l'équilibre vers la forme conjuguée.

Méthodologie en Synthèse Organique

1^{ère} Partie

ALKYLATION ÉNANTIOSÉLECTIVE D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES

*

CHAPITRE 1 : ALKYLATION ÉNANTIOSÉLECTIVE D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES

1.1. Introduction

« Seuls les produits nés sous l'influence de la vie sont dissymétriques. » (Louis Pasteur)

C'est en 1848 à Strasbourg, après qu'il eut séparé à la main un mélange de deux formes cristallines de tartrate de sodium et d'ammonium que Louis Pasteur révéla au monde l'existence d'une dissymétrie dans les molécules naturelles.¹ Aujourd'hui encore, la préparation d'une substance énantiotpure implique l'utilisation d'un produit issu de la nature : soit en incorporant un produit naturel chiral dans la structure de la molécule ciblée, soit en utilisant un réactif chiral au cours de la synthèse. Une méthode de synthèse est qualifiée d'énantiosélective si, en partant de matière première achirale, elle permet la préparation d'un mélange non racémique du produit désiré. La préparation d'échantillons énantiotpurs est une contrainte majeure dans l'industrie pharmaceutique, car deux énantiomères peuvent avoir des comportements radicalement différents au sein d'un milieu biologique. Ce premier chapitre traite du développement d'une méthode d'alkylation énantiosélective, potentiellement applicable à la synthèse d'alcaloïdes énantiotpurs.

1.1.1. Les acides hydroxamiques - propriétés générales

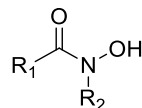


Figure 4. Structure générale des acides hydroxamiques.

Les acides hydroxamiques, identifiés pour la première fois en 1869 par Heinrich Lossen, sont des composés comportant le motif *N*-hydroxamide représenté ci-dessus (figure 4).² Le groupement hydroxyle porté par l'atome d'azote est relativement acide (comparable aux phénols et aux cations ammonium). Le

groupe du Pr Michel Meyer a mesuré un pK_{a1} pour le *N*-hydroxy- δ -valérolactame (**1.1**) de 8.85 (schéma 1.1), ce qui en fait un acide pouvant être déprotoné en milieu aqueux et par des bases communes (par exemple, le carbonate de potassium : $pK_a = 10.25$).³

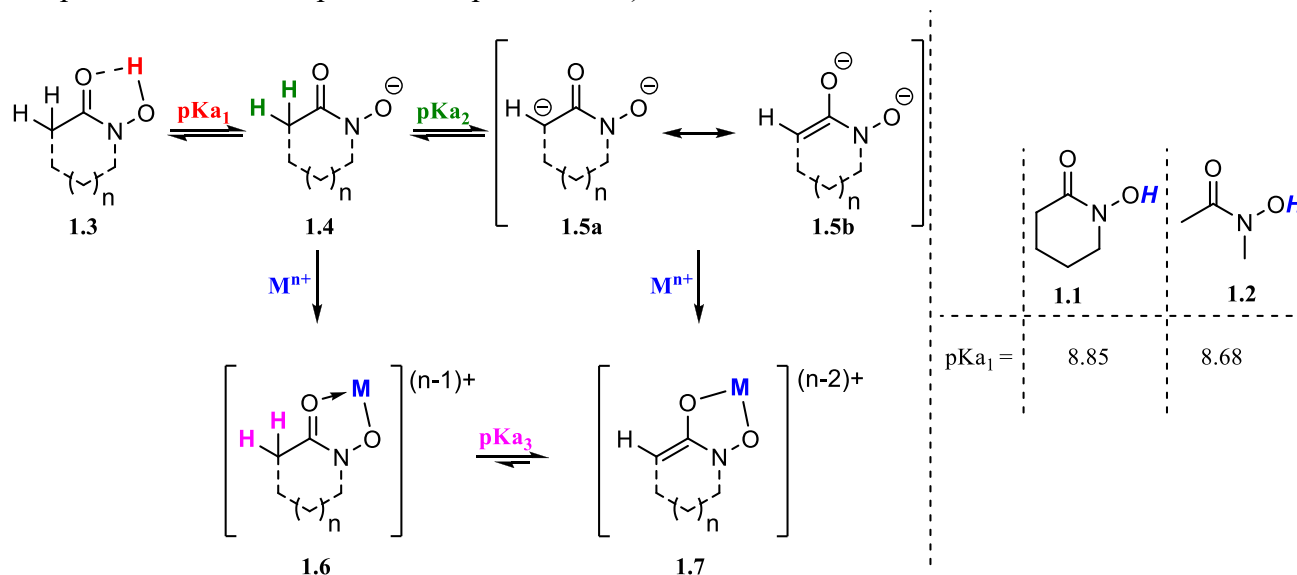


Schéma 1.1

Une première déprotonation d'un acide hydroxamique **1.3** conduit à un anion hydroxamate **1.4**. Ces anions présentent d'excellentes propriétés chélatantes (chélates de Fe^{3+} largement répandus en milieux biologiques, ligand de type LX).⁴ Une seconde déprotonation de l'anion hydroxamate est possible sur le carbone en alpha du carbonyle, dans des conditions non aqueuses, afin de former l'anion énolate correspondant **1.5**. Le dianion ainsi formé est un ligand bidentate de type X_2 (schéma 1.1).

1.1.2. Intérêt des acides hydroxamiques

Dans les milieux biologiques, les hydroxamates sont largement utilisés comme sidérophores (« porteur de fer ») et en constituent d'ailleurs l'une des deux grandes familles, l'autre étant celle des phénolates-catécholates.⁵ Pour un grand nombre de bactéries, les molécules comportant un ou plusieurs motifs hydroxamates sont des facteurs de croissance importants. Par exemple, certaines souches d'*Escherichia coli* produisent de l'aérobactine (**1.8**, figure 3), un sidérophore permettant la croissance de la bactérie dans des milieux pauvres en fer (l'urine notamment). Son rôle est de puiser du milieu extérieur les cations fer (III), relativement insolubles dans l'eau comparés aux ions fer(II), et en permettre l'assimilation par

la bactérie.⁶ Il a également été remarqué que la virulence des souches d'*Escherichia coli* sécrétant l'aérobactine est supérieure aux souches qui n'en produisent pas.⁷

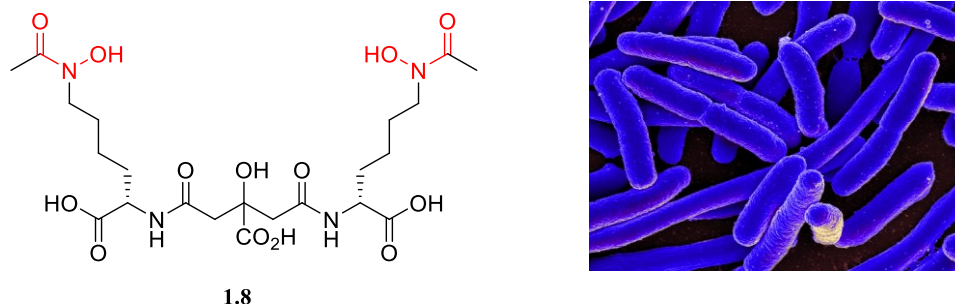


Figure 5. Aérobactine produite par *E. coli*⁸.

Dans un autre contexte, une trop forte concentration d'ions ferriques dans le sang peut être pathologique (surcharge ferrique).⁹ Afin de baisser cette concentration, une solution éprouvée consiste à utiliser un sidérophore capable de piéger le fer en excès et de l'éliminer dans l'urine. La déféroxamine (**1.9a**, figure 6) est un médicament figurant sur la liste des médicaments essentiel de l'OMS qui permet de lutter contre la surcharge ferrique.¹⁰ Ce composé d'origine bactérienne présente trois fois le motif « **acide hydroxamique** » et forme un complexe **1.9b** avec le Fe^{3+} très stable, dont la constante de formation globale de ce complexe est $\beta = 3.98 \times 10^{30}$ (rapport entre la quantité du complexe présent en solution et la quantité en espèces dissociés, à l'équilibre : $\beta = [\text{ML}_n]/[\text{M}][\text{L}]^n$).⁴

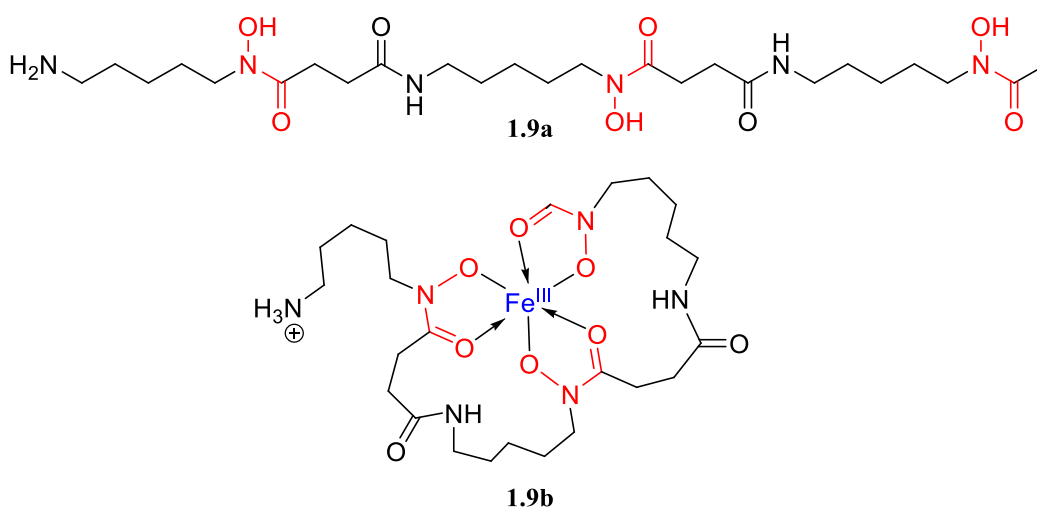


Figure 6. Structure de la déféroxamine et de son complexe avec le Fe^{3+} .

Les stratégies faisant intervenir des sidérophores en médecine sont appelées « thérapies chélatantes ». Dans ce domaine, certains chercheurs travaillent sur le développement de sidérophores inverses, qui sont des molécules lipophiles (cf. **1.10**) capables de traverser la paroi cellulaire d'un parasite (figure 7). Une fois à l'intérieur, les fonctions ester terminales sont hydrolysées rendant la molécule plus hydrophile. Les hydroxamates séquestrent alors les cations ferriques, inhibant ainsi la croissance du parasite. Cette approche s'est notamment avérée très prometteuse pour combattre la malaria.¹¹

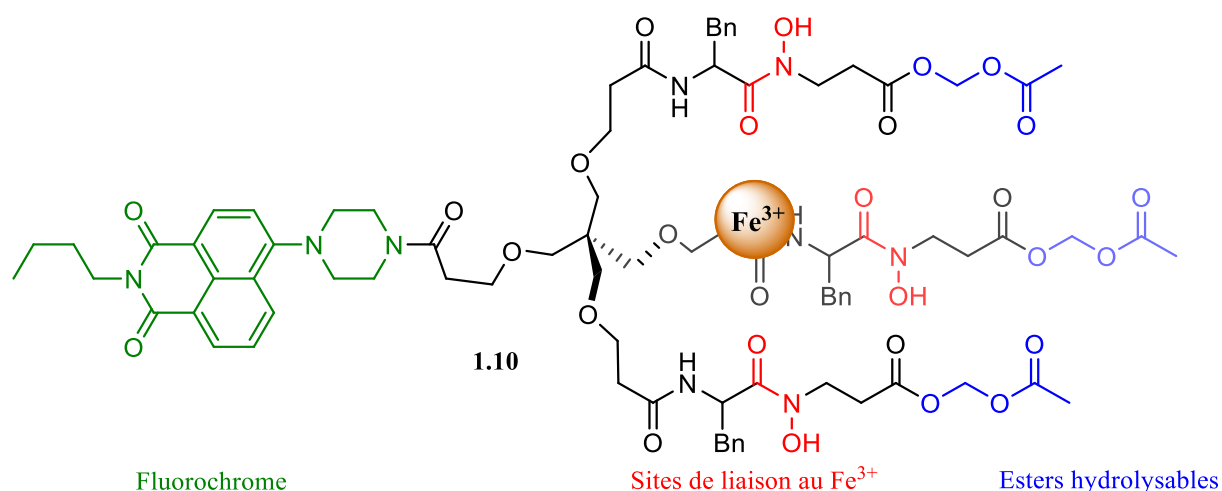


Figure 7. Sidérophore inverse.

La grande stabilité des complexes formés fait des acides hydroxamiques des ligands de choix pour la séquestration des métaux radioactifs. De plus, un complexe avec un ion métallique radioactif peut jouer un rôle de traceur dans le domaine de l'imagerie médicale. Dans ce contexte le groupe du Pr. Michel Meyer a étudié et développé des chélateurs hydroxamates spécifiques aux cations hafnium (Hf^{4+}) et zirconium (Zr^{4+}) **1.11**. Ces cations sont considérés comme des substituts non radioactifs au plutonium. Ce même groupe a également fabriqué des complexes d'uranium (U^{4+}) **1.12** avec des hydroxamates cycliques (figure 8). L'autre intérêt pour l'étude de ces complexes est la capacité du zirconium 89 à émettre un rayonnement β^+ lors de sa désintégration, ce qui en fait un radionucléide potentiel pour la tomographie par émission de positrons (TEP).^{2, 12}

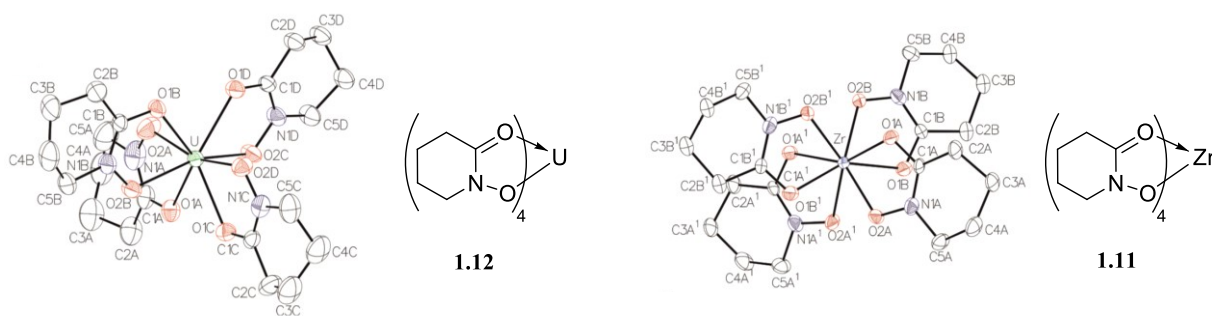


Figure 8. Figures ORTEP des complexes de U^{4+} et Zr^{4+} . Reproduite avec la permission de John Wiley and Sons.²

1.1.3. Contexte et objectifs du projet

1.1.3.1. Découverte du réarrangement Drouin-Lessard-Spino

Après l'irradiation du *N*-chlorolactame **1.13**, les P^r Jean Lessard et Alexandre Drouin ont observé la formation d'un produit inattendu : le chlorure de carbamoyle **1.14**. Le lactame parent **1.15** est le produit attendu de la réaction radicalaire des *N*-chloramides (schéma 1.2).¹³ La structure du produit **1.14** indique qu'il est issu d'une réaction de contraction de cycle engendrée par la migration 1,2 du carbone en alpha du carbonyle.

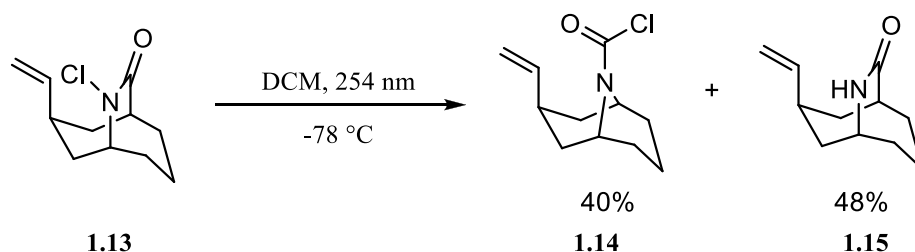
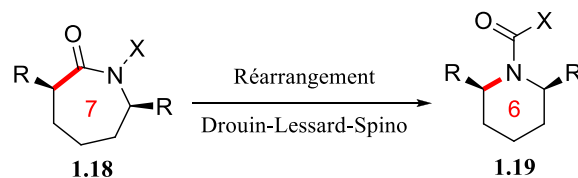
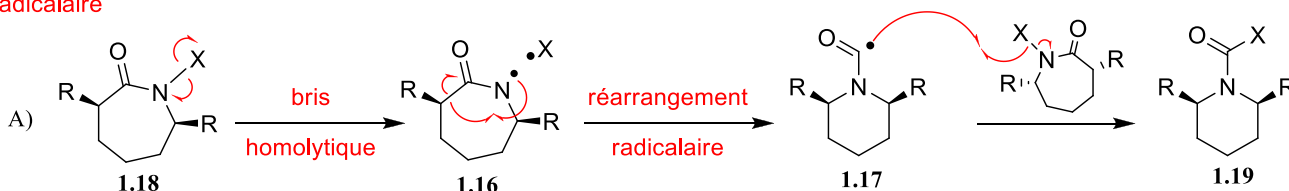


Schéma 1.2.

À ce jour, le mécanisme de ce réarrangement n'est pas précisément établi. Mais des deux voies envisagées, soit l'une radicalaire et l'autre cationique, la voie cationique semble être la voie la plus probable parce que le réarrangement est stéréospécifique (rétention complète de la configuration du carbone qui migre) et que les réarrangements radicalaires ne le sont pas généralement (schéma 1.3).



Voie
radicalaire



Voie
cationique

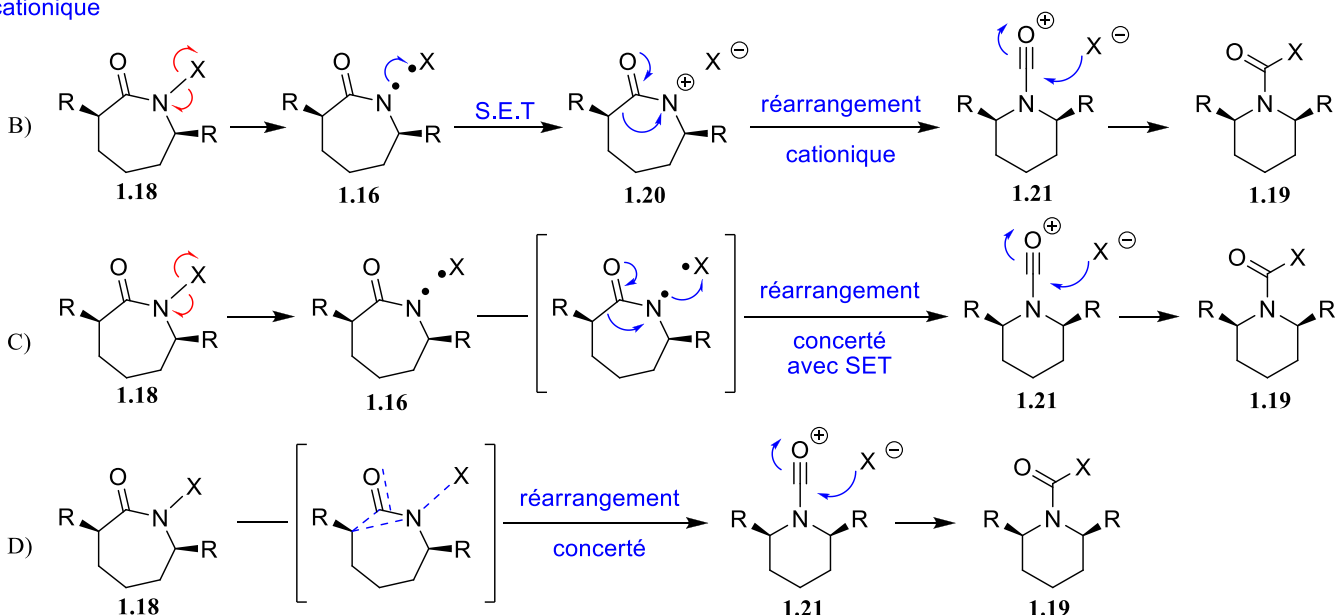


Schéma 1.3.

Pour chacune, le mécanisme débute par le bris homolytique de la liaison N-X. Le radical amidyle **1.16** formé peut se réarranger de façon radicalaire et conduire au radical acyle **1.17**. Ce dernier peut propager la réaction en arrachant un radical X sur une autre molécule de départ **1.18** et former le produit **1.19** (ligne A).

Un transfert monoélectronique (SET) depuis le radical amidyle **1.16** conduit au cation acylenitrénium **1.20**, qui se réarrange pour former le cation acylium **1.21** lequel peut être piégé par un nucléophile (ligne B). Le cation acylenitrénium **1.20** n'étant pas très stable, il est possible d'envisager le transfert

monoélectronique (SET) et la migration du carbone alpha de façon concertée, ce qui conduit directement au cation acylium **1.21** (ligne C).

Une quatrième approche (ligne D) peut être proposée. Dans ce dernier mécanisme concerté, il n'y aurait pas de bris homolytique de la liaison C-X mais le départ du nucléofuge avec la migration du carbone en alpha aidée par les électrons *n* de l'oxygène. Le bon alignement de toutes les orbitales impliquées rend ce dernier mécanisme concerté plausible.

Depuis la découverte du réarrangement photochimique des *N*-chlorolactames (N-Cl), d'autres dérivés ont également été étudiés, comme les *N*-mésyloxylactames (N-OMs) et les *N*-trifloxylactames (N-OTf). De manière générale, les N-OMs offrent de meilleurs rendements que les N-Cl (figure 9).¹⁴

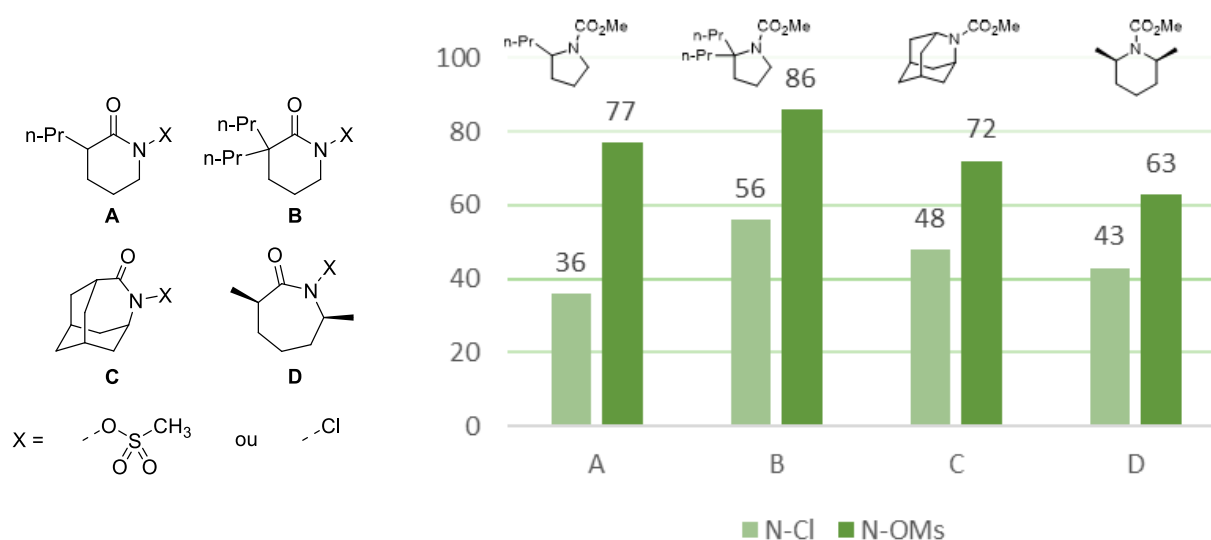


Figure 9. Rendements de réarrangement N-Cl vs N-OMs.

Le réarrangement DLS est effectué dans des conditions photochimiques pour les N-OMs et les N-Cl. Il a été montré que les N-OTf peuvent réagir thermiquement à la température de reflux du méthanol, alors que les deux précédents ne réagissent pas en-dessous de 190°C sans lumière.¹⁵ Généralement lorsque le carbone migrant n'est pas substitué, les rendements sont faibles pour les N-Cl, mais ils sont bons pour les N-OTf (schéma 1.4). Lorsque ce carbone en alpha est substitué, alors les rendements varient d'un substrat à l'autre pour les N-OMs et les N-OTf.

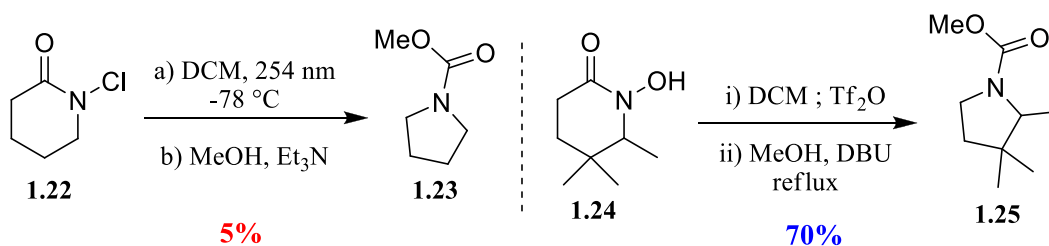


Schéma 1.4.

L'utilisation des N-OMs et des N-OTf offrent la possibilité de contrôler la régiosélectivité du réarrangement en choisissant la base appropriée. En effet comme le carbone 3, le carbone 5 en bêta de l'azote peut également migrer car l'orbitale sp³ le liant au carbone 6 est également alignée avec l'orbitale anti-liante de la liaison N-O (schéma 1.5).¹⁶

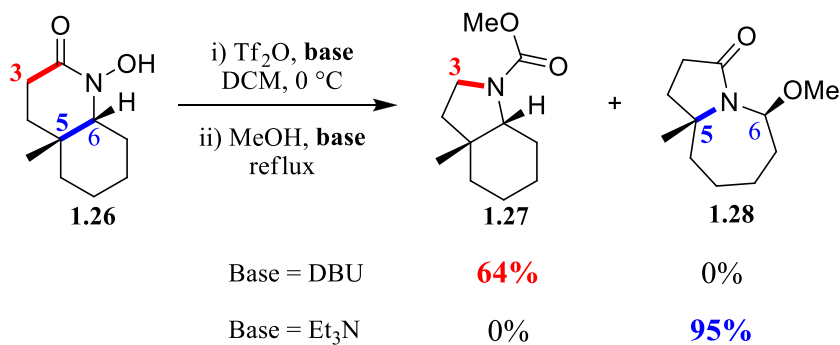


Schéma 1.5.

Les réarrangements photochimiques des N-OMs et thermique des N-OTf sont deux méthodes complémentaires. Les substrats nécessaires à la réaction sont obtenus par mésylation ou triflation du même acide hydroxamique alors que les N-Cl sont obtenus par chloration directe du lactame correspondant.

1.1.3.2. Objectifs du projet

L'objectif de ce projet est de fournir une méthode d'alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques cycliques. Le choix de nous limiter à des substrats cycliques est dicté par le contexte du projet, qui est de développer une méthodologie de synthèse alternative des hétérocycles azotés.

Une étape clé de cette méthodologie est la réaction de réarrangement DLS. L'application de cette réaction en synthèse représente un axe de recherche majeur du groupe Spino. Comme le réarrangement DLS se fait avec rétention de la configuration du carbone qui migre, l'alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques cycliques serait une méthode directe pour induire la chiralité durant la synthèse et offre l'avantage de fournir des substrats énantioenrichis directement utilisables pour ce réarrangement (Schéma 1.6).

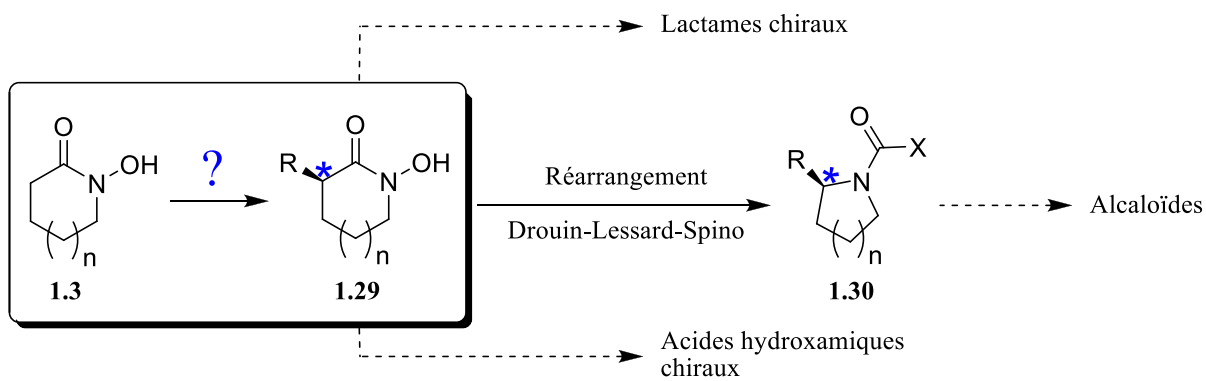


Schéma 1.6.

L'idée que nous avons suivie pour ce projet repose sur les propriétés chélatantes des acides hydroxamiques et de leurs bases conjuguées. La réaction directe entre l'anion énolate **1.31** et un électrophile conduirait à un mélange racémique d'acide hydroxamique alkylé. La présence d'un **ligand chiral** en solution devrait permettre de discriminer une seule des faces de l'anion énolate via le complexe chiral **1.33** (schéma 1.7).

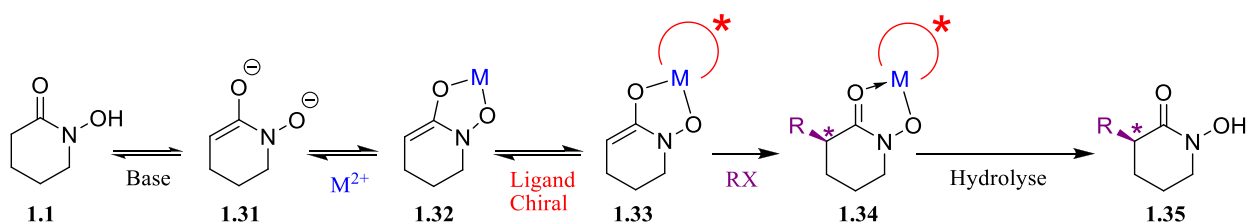


Schéma 1.7.

L'approche d'un électrophile (RX) vers l'une des deux faces serait stériquement plus contraignante que l'autre. Cette différence d'encombrement devrait être à l'origine de la formation préférentielle d'un des deux diastéréoisomères **1.34**. Une hydrolyse subséquente du complexe **1.34** devrait fournir un mélange non racémique de l'acide hydroxamique alkylé **1.35**.

Comme cité plus tôt, les acides hydroxamiques sont des composés d'intérêts, notamment pour l'industrie pharmaceutique. Une méthode qui permet d'alkyler des acides hydroxamiques de façon énantiosélective représente donc un outil non négligeable pour fabriquer des acides hydroxamiques chiraux et énantipurs.

De plus, à notre connaissance, il n'existe pas d'alkylation énantiosélective de lactames achiraux, uniquement des méthodes diastéréosélectives. Or, des méthodes sont décrites dans la littérature permettant de réduire facilement des acides hydroxamiques cycliques (par exemple : **1.36**) jusqu'au lactame (par exemple : **1.37**) correspondant, ouvrant une voie vers la fabrication de lactames énantipurs (schéma 1.8).¹⁷ Notons que l'alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques a une meilleure chance de succès que l'alkylation énantiosélective de lactames grâce à la présence du groupement hydroxyle coordonnant.

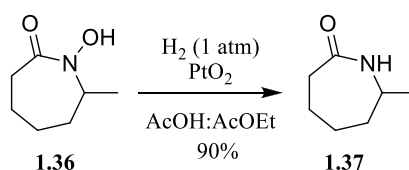


Schéma 1.8.

1.2. Résultats et discussion

1.2.1. Synthèse des acides hydroxamiques cycliques

Actuellement, aucune méthode n'est connue pour obtenir un acide hydroxamique cyclique directement par oxydation du lactame parent, c'est pourquoi il est nécessaire de les préparer par des voies moins directes. Il existe diverses méthodes pour préparer les acides hydroxamiques à partir d'acides carboxyliques, d'esters, d'amides, d'aldéhydes, etc.¹⁸ Mais puisqu'il est impossible d'oxyder les lactames en acide hydroxamique cyclique, toutes les méthodes pour préparer ces dernières nécessitent une étape de cyclisation.

De façon générale, les acides hydroxamiques sont préparés par condensation d'un équivalent d'hydroxylamine sur un carbonyle. Il est tout de même possible d'identifier deux approches, l'une où le motif acide hydroxamique est fabriqué par addition d'une hydroxylamine *O*-protégé sur un composé carbonylé suivie d'une cyclisation (schéma 1.9),¹⁹ l'autre par réduction d'une espèce conduisant *in situ* à une hydroxylamine capable d'effectuer la cyclisation (schéma 1.11).¹⁴

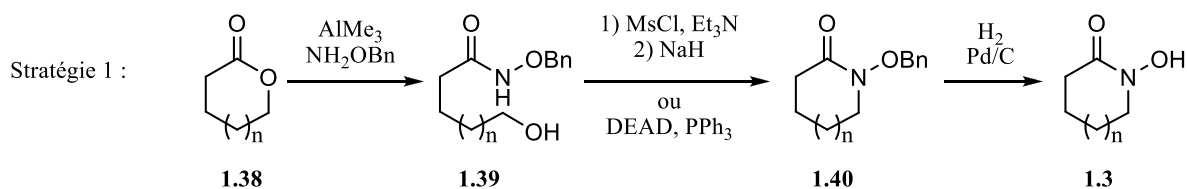


Schéma 1.9.

Dans le cas d'un composé cyclique, le carbonyle de départ peut être une lactone (1.38) de même taille que l'acide hydroxamique désiré (1.3) (schéma 1.9). L'ouverture en présence de triméthylaluminium permet de former le lien carbone-azote. La cyclisation est faite en transformant l'alcool résiduel (1.39) en groupement mésylate (ou un autre nucléofuge) afin de le déplacer par l'anion amidure via une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$. L'utilisation d'une réaction de Mitsunobu pour effectuer la cyclisation permettrait de sauver une étape, mais les réactions de substitution du mésylate sont généralement quasi-quantitatives. La débenzylation du groupement hydroxyle sur le composé 1.40 conduit à l'acide hydroxamique 1.3 désiré en un maximum de quatre étapes.

Avec la même stratégie, la réaction d'Angeli-Rimini est une méthode traditionnelle pour préparer les acides hydroxamiques (schéma 1.10). Cette réaction permet d'obtenir l'acide hydroxamique **1.3** en une seule étape à partir d'une cétone et de l'acide de Piloty (équivalent d'hydroxylamine).²⁰ La réaction débute par l'addition en milieu basique de l'anion amidure **1.41** (issu de l'acide de Piloty) sur la cétone **1.42** puis l'oxygène aide la migration 1,2 du groupement alkyle vers l'atome d'azote (**1.43**), ce qui provoque le départ d'un anion sulfinate **1.44**.

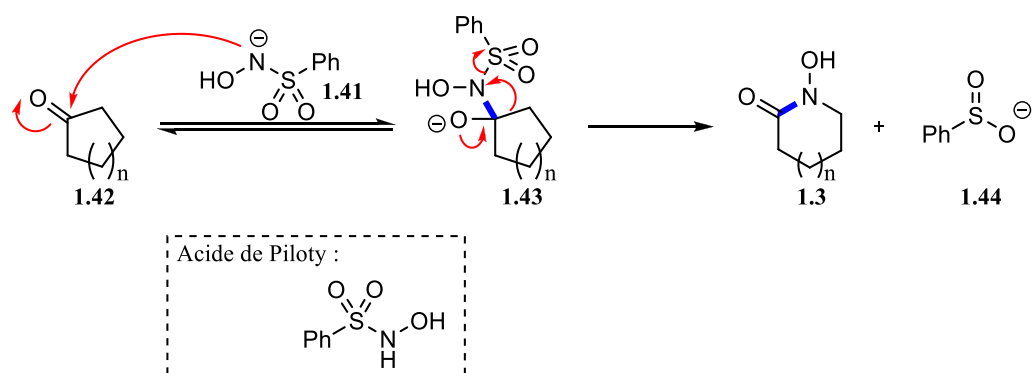


Schéma 1.10.

La seconde stratégie consiste à préparer une oxime *O*-protégée **1.45** à partir d'un groupement carbonyle **1.46** (cétone ou aldéhyde). Cet dernier est ensuite réduit et l'amidure formé permet la cyclisation avec l'ester (schéma 1.11). Une dernière étape d'hydrogénolyse du groupement benzyle (**1.47**) conduit à l'acide hydroxamique **1.3** désiré en trois étapes depuis le carbonyle **1.46**.

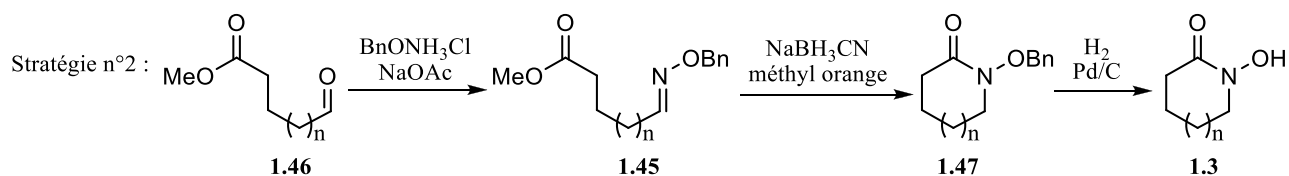


Schéma 1.11.

Nous avons travaillé avec l'acide hydroxamique cyclique à six membres **1.1**. La stratégie 1 a été la méthode retenue pour préparer notre substrat, car elle a permis d'obtenir l'acide hydroxamique **1.1** rapidement et avec un bon rendement (schéma 1.12).

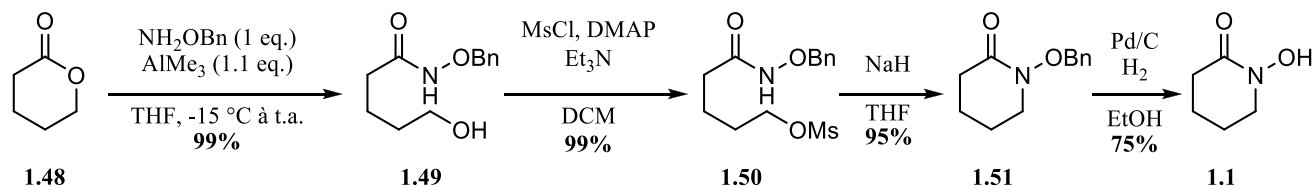


Schéma 1.12.

1.2.2. Développement d'une méthode de C-Alkylation des acides hydroxamiques

Afin de contrôler tous les paramètres de la réaction, nous avons dans un premier temps vérifié que l'allylation de l'acide hydroxamique était possible, et ce, à la bonne position (en alpha du carbonyle) pour former le composé **1.52**. Le principal problème que nous avons imaginé était la formation potentielle du produit de O-allylation **1.53**. En effet, à cause de la présence d'un groupement hydroxyle libre sur notre substrat, il est nécessaire d'utiliser deux équivalents de base pour former le dianion **1.54** (schéma 1.13). Dans le cas où l'oxygène de l'anion hydroxamate serait plus nucléophile que l'anion énolate, alors la formation du produit de O-allylation **1.54** serait préférée. Pour répondre à cette question, la réaction d'alkylation de l'acide hydroxamique **1.1** a été effectuée en formant le dianion par déprotonation au LDA (deux équivalents) et dans des conditions anhydres. Parallèlement, l'acide hydroxamique **1.1** a été traité avec du carbonate de potassium dans un mélange THF/eau pour former l'anion hydroxamate **1.55** correspondant, donc dans des conditions où la formation d'un dianion est défavorable. Du bromure d'allyle a ensuite été ajouté dans chacun des deux milieux réactionnels. Les deux expériences d'alkylations ont donné chacune un produit de réaction différent, les spectres RMN-¹H correspondants sont présentés à la figure 10.

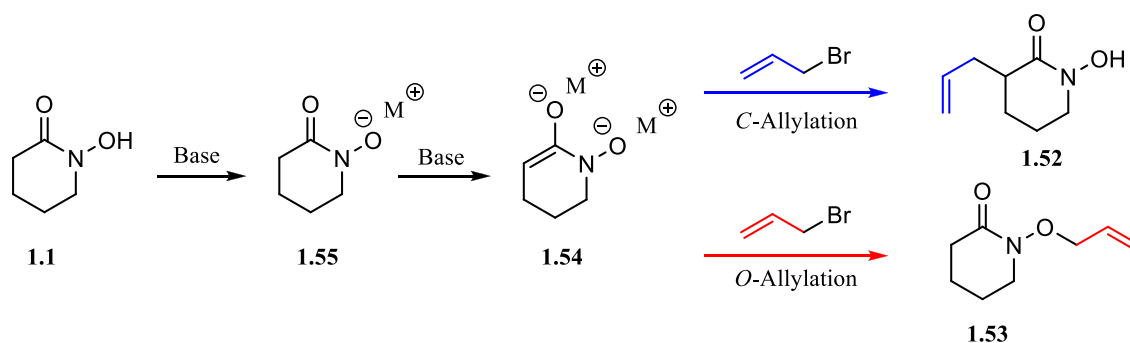


Schéma 1.13.

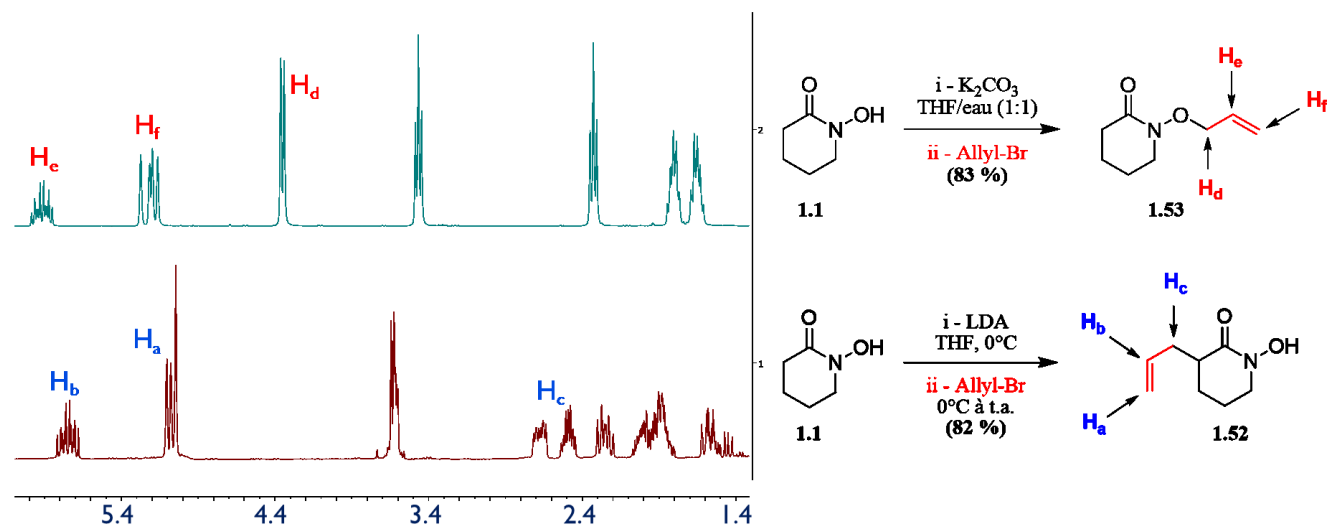


Figure 10. Identification du produit de *C*-allylation **1.52** et du produit de *O*-allylation **1.53**.

Comme attendu, l'allylation de l'anion hydroxamate en milieu aqueux a uniquement permis la formation du composé de *O*-allylation **1.53**. Le spectre RMN-¹H de ce produit présentant un signal caractéristique vers $\delta = 4.4$ ppm, correspondant à l'hydrogène **H_d** de **1.53**.

Le produit issu de l'allylation du dianion **1.54** est différent du produit de *O*-allylation **1.53**. Le groupement allyle dans ce dernier n'est pas lié à l'oxygène mais bien au carbone en α du carbonyle. Le dédoublement du signal de l'hydrogène **H_c** s'explique par la présence d'un centre asymétrique à proximité, ce qui concorde avec la structure du composé de *C*-allylation **1.52**.

Ces deux expériences nous ont permis de confirmer que la *C*-allylation de l'acide hydroxamiques **1.1** était possible via la formation du dianion **1.54**. De plus, effectuée dans des conditions anhydres, la réaction d'allylation conduit uniquement au produit de *C*-allylation, reflétant ainsi une meilleure nucléophilie de l'anion énolate (carbone mou), par rapport à l'anion hydroxamate, en vers un électrophile carboné (également mou).

1.2.3. Alkylation en présence de Zn^{2+}

Dans le but de confirmer que l'alkylation de l'acide hydroxamique **1.1** est possible en présence de zinc (métal coordonnant), nous avons formé *in situ* le dianion de lithium **1.56** (**1.54** avec $\text{M} = \text{Li}$) par déprotonation au LDA. Un ajout subséquent de dibromure de zinc a permis la formation du chélate de zinc **1.57** (schéma 1.14). En effets selon des précédents de la littérature, la transmétaallation d'un énolate de lithium par un halogénure de zinc est une manière efficace de préparer un énolate de zinc.²¹

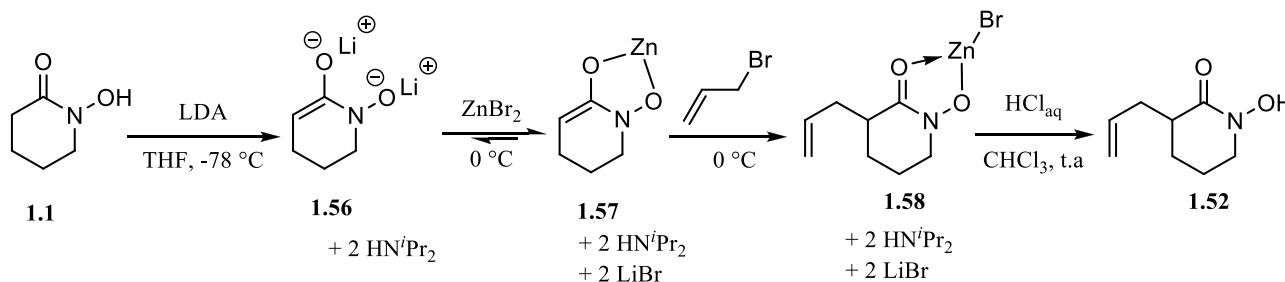


Schéma 1.14.

Après réaction avec le bromure d'allyle, un produit semblable au produit désiré **1.52** a été obtenu. Un test de reconnaissance avec une solution de trichlorure de fer s'est révélé positif, suggérant que ce produit était un acide hydroxamique. Le spectre RMN- ^1H du produit brut, bien que similaire, était légèrement différent du spectre du produit **1.52**. Une bande d'absorption du groupement carbonyle était présente sur le spectre IR et une analyse de l'échantillon par GC-SM a donné la masse molaire attendue (probablement due à une dissociation du complexe lors de l'injection). Cependant le signal du carbone du carbonyle était absent sur le spectre RMN- ^{13}C .

Ces résultats nous ont laissé penser que le produit que nous avons isolé n'était pas exactement l'acide hydroxamique **1.52** mais un complexe de zinc ressemblant au chélate **1.58**. La structure et la stœchiométrie de ce complexe n'ont pas été élucidés, et il pourrait également s'agir d'un complexe de type bis-hydroxamato zinc (non montré).²² Pour valider cette hypothèse, un traitement à l'acide chlorhydrique a été effectué sur le supposé complexe, ce qui a fourni l'acide hydroxamique désiré **1.52**, présentant cette fois un signal correspondant au carbone du carbonyle sur son spectre RMN- ^{13}C (figure 11). Ce résultat est un exemple supplémentaire montrant la grande stabilité des complexes des

hydroxamates avec les cations métalliques. Par la suite, une étape d'hydrolyse à l'acide chlorhydrique a dû être ajoutée après chaque traitement des réactions d'alkylation des acides hydroxamiques.

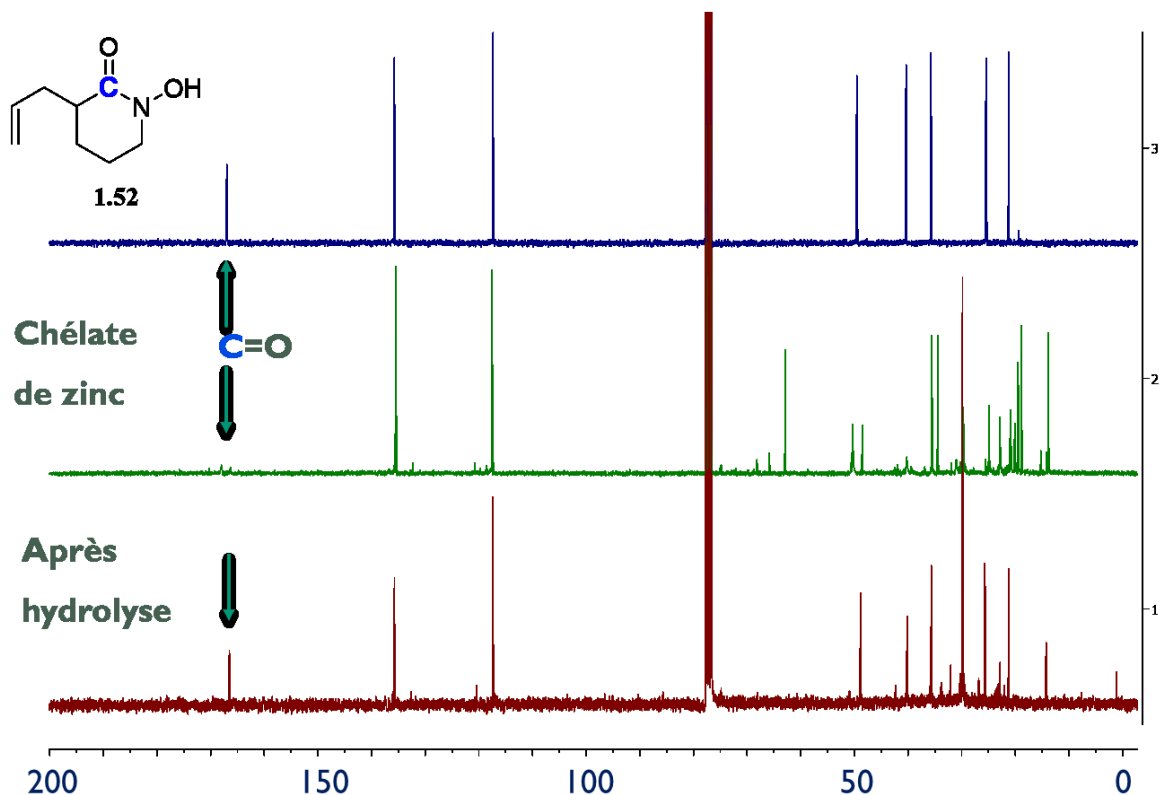


Figure 11. Spectre RMN- ^{13}C (dans le CDCl_3) montrant l'absence du signal du carbonyle dans le chélate de zinc.

De façon générale, l'allylation de l'acide hydroxamique **1.1** par déprotonation avec du LDA et ajout de dibromure de zinc a conduit à la formation de l'acide hydroxamique C-allylé **1.52** uniquement. Les rendements sont cependant plus faibles (54%) que lorsque le zinc n'est pas présent (82%). Etant donné que le produit de départ n'a pas été récupéré et que le composé *O*-allylé **1.53** n'a pas été retrouvé, nous avons attribué la diminution de rendement à la solubilité de l'acide hydroxamique dans l'eau, la présence d'un complexe de zinc pouvant également augmenter cette solubilité. Les meilleurs rendements ont été obtenus lorsque l'utilisation d'eau était minimisée dans le traitement de la réaction.

1.2.3.1. Ajout d'un ligand

Bien qu'un ligand ne soit pas nécessaire à la réaction, l'ajout d'un **ligand chiral** permettrait de former une version chirale du chélate de zinc **1.59**, soit le complexe **1.60** (schéma 1.15) qui produirait préférentiellement le complexe **(S,S,S)-1.62** (voir figure 12 pour l'explication de la stéréosélectivité). Nous avons supposé que la géométrie du complexe autour du zinc est tétraédrique. Car, à part quelques exemples particuliers où la géométrie du complexe est trigonale plan (complexes $[R_3Zn]M$), la géométrie autour de Zn^{2+} est principalement tétraédrique et non plan carré (ce qui fournirait le résultat inverse de cette analyse).²³ L'alkylation de l'énolate **1.60** est donc une transformation diastéréosélective. L'hydrolyse du complexe **(S,S,S)-1.62** conduirait à l'énantiomère *S* de l'acide hydroxamique **1.52**. Globalement, l'utilisation d'un **ligand chiral** permettrait de préparer un mélange non racémique de l'acide hydroxamique **1.52** et, de ce point de vue, cette méthode d'alkylation serait une méthode énantiosélective.

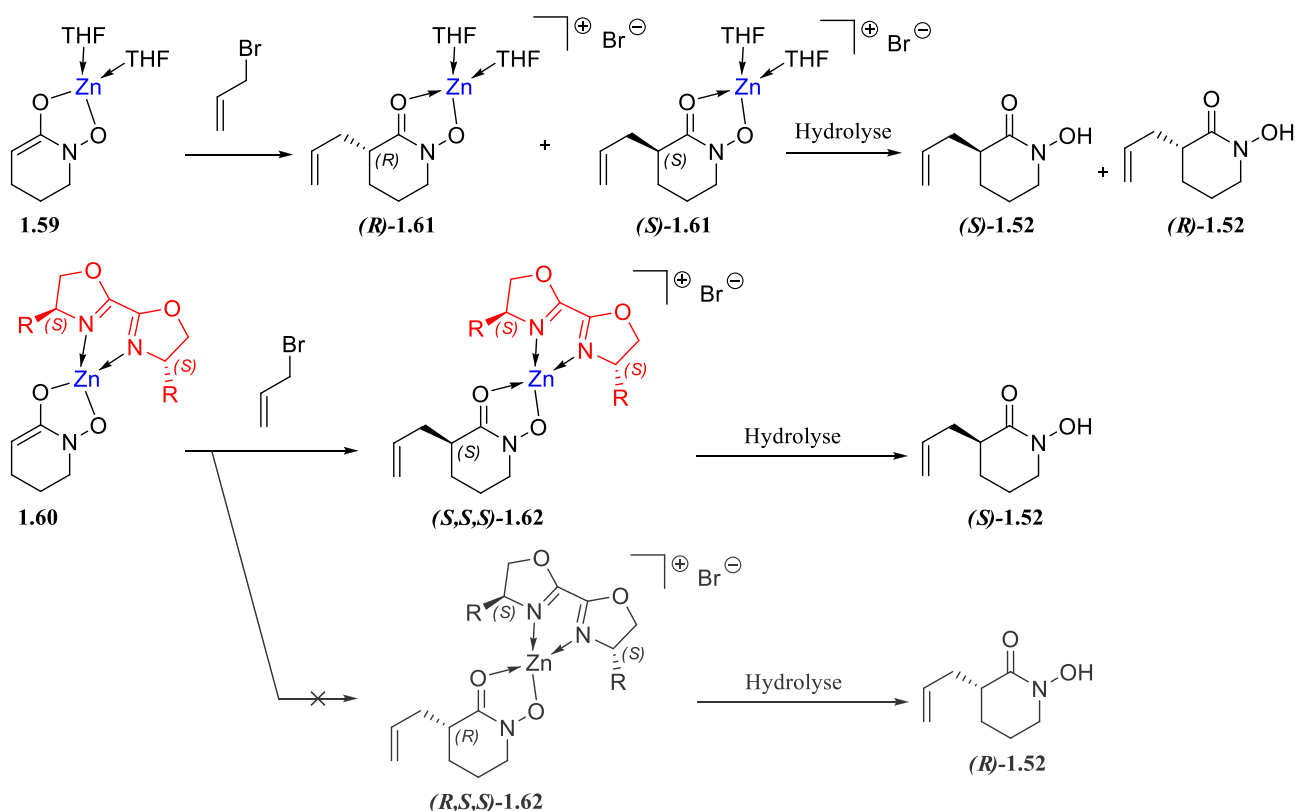


Schéma 1.15.

Nous avons travaillé avec des ligands de symétrie C_2 de type Box (bis(oxazoline)) et PyBox (pyridine bis(oxazoline)) car ces types de ligands chiraux sont réputés efficaces et donnent généralement de bon excès énantiomériques (*e.e.*).²⁴ De plus, ces ligands sont non covalents afin de ne pas interférer avec la complexation entre le ligand hydroxamato-énolate et l'atome de zinc. Dans la figure 12 ci-dessous, le complexe de zinc **1.63** porte un ligand de type Box. Dans les conditions basiques de la réaction, un proton du méthylène entre les deux unités oxazoline du ligand Box (ligand de type L_2) peut être arraché (cas du complexe **1.64**). C'est pourquoi les deux groupements méthyles ont été installés à cette position pour prévenir la déprotonation, pouvant conduire à un ligand covalent de type LX (comme dans le cas du complexe **1.65**).

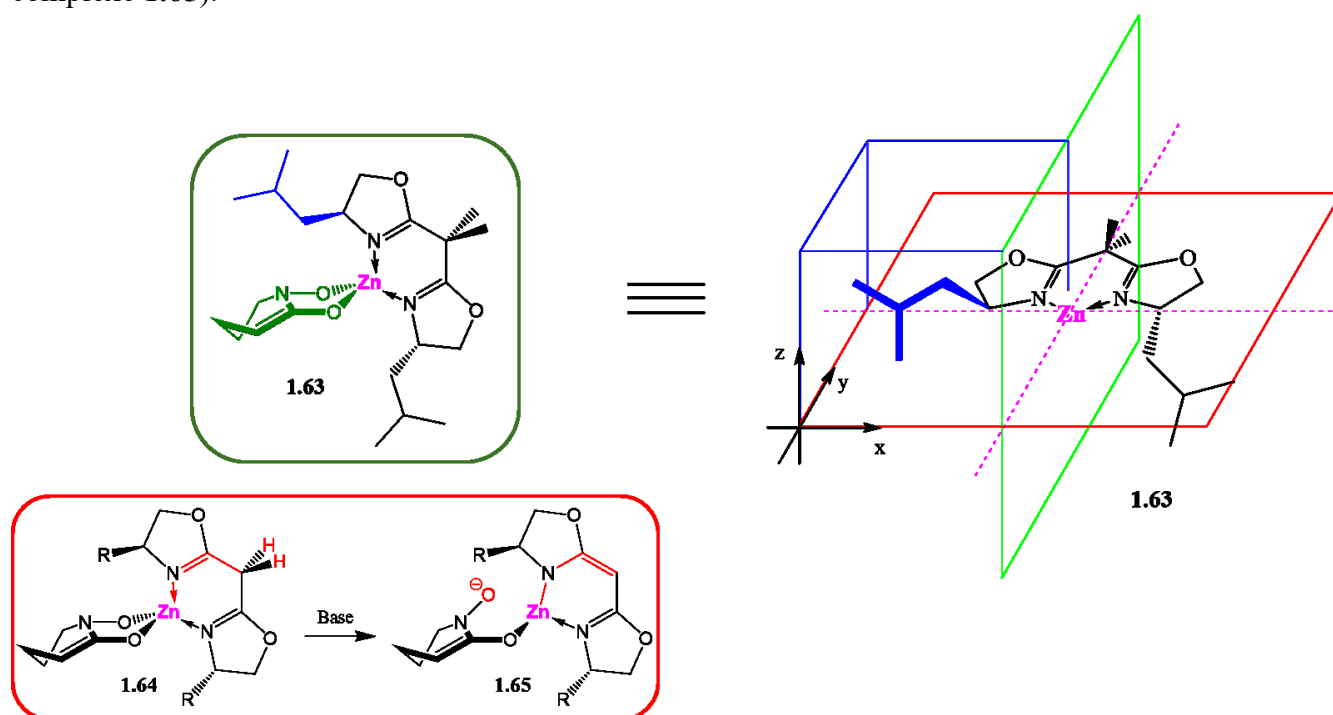


Figure 12. Structure des complexes chiraux **1.63-1.65** avec un ligand Box.

Dans la figure 12, le complexe **1.63** dessiné à droite ne contient pas la partie hydroxamato-énolate (située sur le **plan vert**) pour plus de clarté. Sur ce schéma, le **volume en bleu** est stériquement encombré par le groupement **iso-butyle en bleu**. Dans le cas où l'anion énolate est situé au-dessus du **plan rouge** alors la face droite est plus facile d'accès que la face gauche qui se trouve dans le volume en bleu. Par conséquent, l'approche d'un électrophile sur la face gauche est défavorisée par rapport à l'approche sur la face droite. L'avantage des ligands de symétrie C_2 est ici visible, car le même raisonnement et les mêmes conclusions sont obtenus dans le cas où l'anion énolate se trouve en-dessous du plan rouge.

Un autre aspect à prendre en considération dans le contrôle énantiosélectif via un complexe chiral, est la géométrie du centre métallique. La figure 13 ci-après, présente schématiquement deux complexes, l'un est de géométrie tétraédrique et l'autre, plan carré. Les flèches bleues indiquent le volume encombré stériquement (cf. figure 12) où l'approche de l'électrophile est la plus défavorisée.

En géométrie plan carré, la face moins encombrée (plus favorisée) est celle qui conduirait à l'énantiomère **(R)-1.52**. À l'inverse, pour un même ligand mais en géométrie tétraédrique, c'est l'approche sur l'autre face qui serait favorisée, soit la formation de l'énantiomère **(S)-1.52**. Changer le cation métallique pourrait ainsi être une manière économique d'inverser l'énantiosélectivité d'une réaction, au lieu d'utiliser l'énantiomère du ligand chiral (souvent plus dispendieux). D'un autre côté, changer le cation métallique ou la géométrie du complexe pourrait modifier l'efficacité de la réaction, voire la réactivité, et peut demander une adaptation dans les paramètres et conditions de travail. Modifier la géométrie du complexe n'est donc pas envisageable dans tous les cas, mais reste une stratégie à considérer.

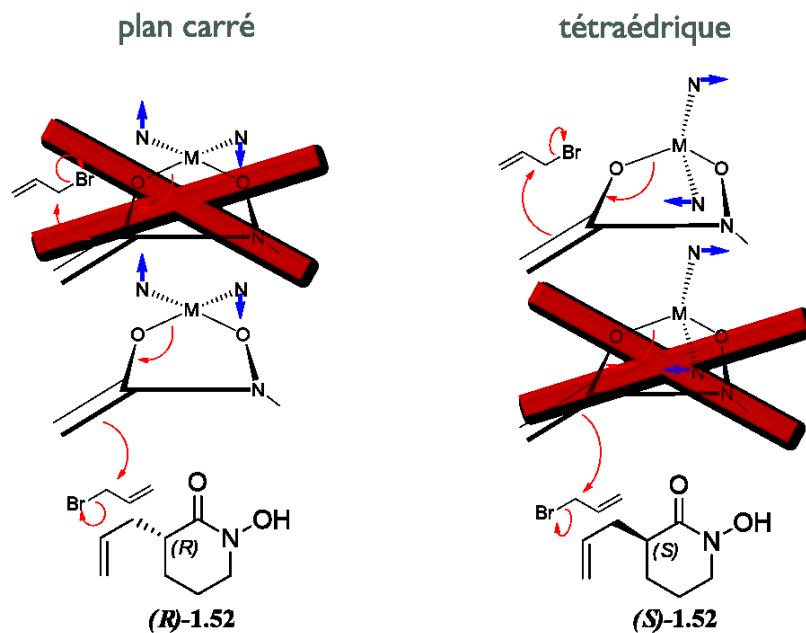


Figure 13. Différentes géométries du complexe chiral pour inverser l'énantiosélectivité.

Le premier ligand chiral que nous avons essayé était le ligand PyBox **1.66**. Plusieurs essais d'alkylation ont été effectués mais, chaque fois, la formation du composé C-allylé **1.52** était accompagnée de la formation du composé O-allylé **1.53** en plus d'une importante quantité de l'acide hydroxamique de départ

1.1 (mesurée par RMN-¹H, approximation à 5%, figure 14). Des précautions ont été prises afin de s'assurer que le ligand était sec, car la présence d'eau empêcherait la formation du dianion **1.54**, ne conduisant qu'au composé *O*-allylé **1.53** (pour 100 mg d'acide hydroxamique engagé, un équivalent d'eau correspond à un volume de 16 µL). D'autres ligands ont été essayés et les proportions en produit *C*-allylé **1.52**, *O*-allylé **1.53** et en produit de départ **1.1** dans le mélange brut de la réaction est indiquée pour les meilleurs essais de chacun de ces ligands.

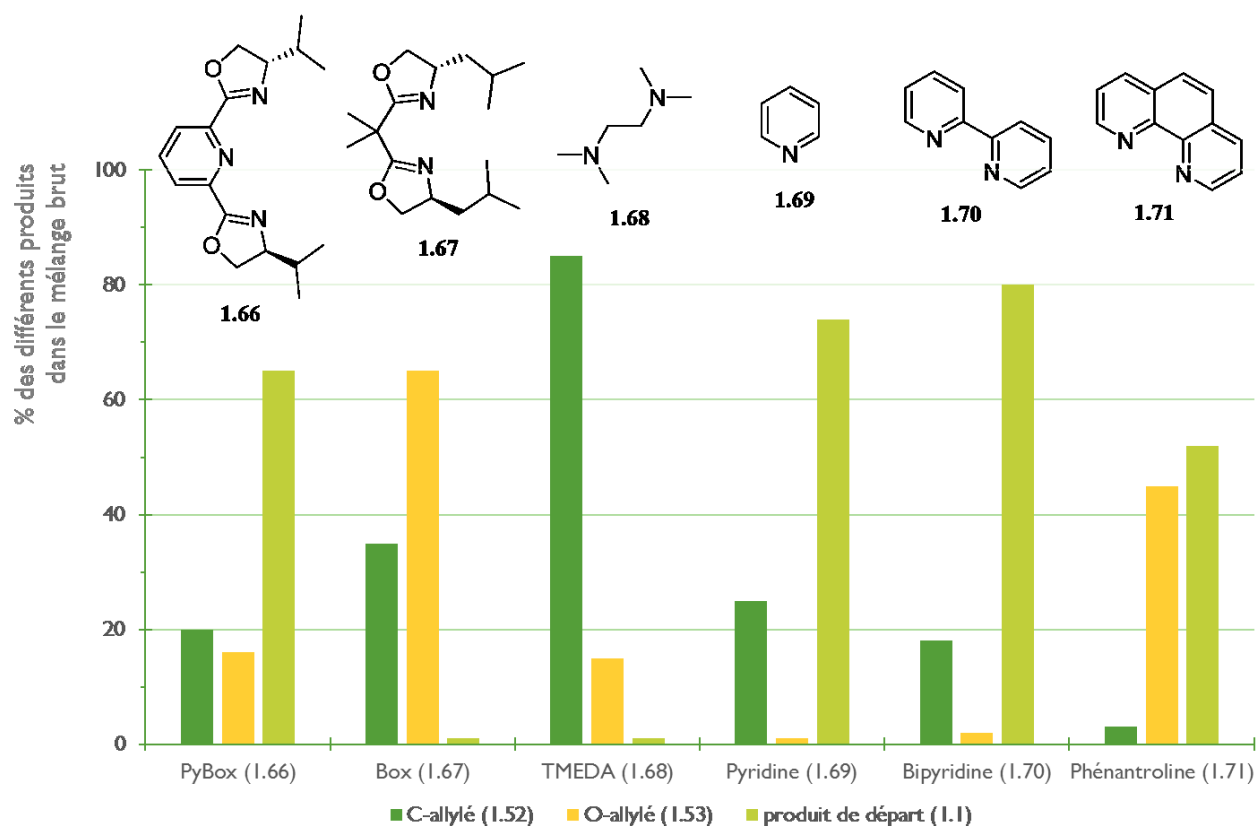


Figure 14. Résultats de l'ajout de différents ligands.

Dans le cas du ligand Box **1.67** et du TMEDA **1.68**, la réaction était complète et le mélange brut était composé uniquement des produits *C*-allylé **1.52** et *O*-allylé **1.53**. Les essais avec la pyridine **1.69** et la bipyridine **1.70** ont donné des résultats similaires dans le sens où l'acide hydroxamique de départ **1.1** a été en majorité récupéré et très peu de *O*-allylé **1.53** a été formé. L'utilisation de la 1,10-phénantroline (**1.71**) a donné un résultat différent à celui de l'essai avec la bipyridine **1.70**. La différence entre ces deux ligands se situe au niveau de la rigidité (accrue pour la 1,10-phénantroline). Mais il est possible qu'une

faible présence d'eau dans le lot de 1,10-phénantroline utilisé soit responsable de ce résultat (expérience répétée deux fois).

Parmi ces résultats, mise à part **1.71**, les ligands ayant la capacité de former des métallacycles à cinq membres (**1.66**, **1.68** et **1.70**) ont donné davantage de composé *C*-allylé **1.52** que de produit *O*-allylé **1.53** et la pyridine n'a pas donné de composé *O*-allylé **1.53**. Il est possible de supposer que les petits angles de morsure (**1.67**) favorisent la formation du produit *O*-allylé **1.53** alors que les angles de morsure plus grands (**1.66**, **1.68**, **1.69** et **1.70**) favorisent eux la formation du composé *C*-allylé **1.52**.

Puisque les essais effectués avec des ligands chiraux (échelle d'environ 100 mg) n'ont fourni que très peu de produit *C*-allylé **1.52**, contrairement aux essais avec des ligands achiraux (notamment TMEDA), nous avons favorisé l'optimisation des conditions de la réaction pour obtenir des quantités plus appréciables du produit *C*-allylé **1.52** avant de débiter les mesures d'excès énantiomérique.

1.2.4. Modification de la base

Le LDA est une base couramment utilisée pour former des dianions énoles. Tous les essais d'allylation de l'acide hydroxamique **1.1** présentés jusqu'ici ont été effectués avec du LDA comme base. D'autres conditions de déprotonation ont été imaginées dans lesquelles il est possible de s'affranchir de la présence de cation lithium dans le milieu réactionnel ainsi que de la diisopropylamine (DIPA), acide conjugué du LDA produit (cf schéma 1.14).

1.2.4.1. Déprotonation avec un amidure de zinc ou un alkylure de zinc.

En présence des cations zinc et lithium dans le milieu réactionnel, l'équilibre entre les deux espèces **1.56** et **1.57** devrait pencher en faveur du chélate **1.57** principalement à cause de la stabilisation par effet chélate de ce complexe bidentate (schéma 1.16). De plus, la liaison oxygène-zinc a un caractère plus covalent que la liaison oxygène-lithium, et un lien covalent est plus difficile à briser qu'un lien ionique. Le choix du solvant et du contre-ion (X^-) utilisé a également un impact sur le sens de l'équilibre car la précipitation de ZnX_2 est un obstacle à la formation du chélate **1.57**. Au contraire la précipitation de LiX

favorise l'équilibre vers la formation du chélate **1.57**. Nous nous sommes assurés que les sources de zinc utilisés (ZnBr_2 et ZnCl_2) soient suffisamment solubles dans le solvant de réaction (THF). Et, c'est également pour cette raison que les essais effectués avec ZnCl_2 ont été menés dans l'éther diéthylique, car LiCl est insoluble dans ce solvant. Bien que nous fussions convaincus que le chélate **1.57** était l'espèce majoritaire devant **1.56**, il est tout de même possible que l'alkylation de l'énolate de lithium **1.56** (flèche rouge) soit plus rapide que l'alkylation de l'énolate de zinc (flèche bleue). Le rôle du zinc étant de maintenir à proximité le ligand chiral et l'anion énolate, si la réaction d'alkylation procède majoritairement via l'énolate de lithium (ne portant pas le ligand chiral), alors l'induction chirale impossible.

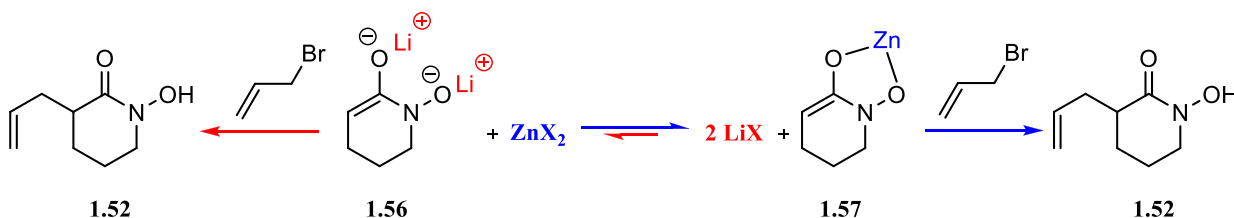


Schéma 1.16.

L'utilisation d'un amidure de zinc à la place d'un amidure de lithium (comme LDA) nous a permis de nous assurer que le seul complexe formé dans le milieu réactionnel était le chélate de zinc **1.57**. Cependant le choix de cette base impose encore la présence de l'amine correspondante dans le milieu après déprotonation. Nous avons donc fabriqué l'amidure de zinc **1.72** par deux méthodes différentes. La première consistait en une transmétallation du LDA avec du dichlorure de zinc dans l'éther diéthylique. Le chlorure de lithium étant insoluble dans l'éther, sa précipitation constitue la force motrice de la réaction de transmétallation (schéma 1.17).²⁵ La solution d'amidure de zinc **1.72a** dans l'éther obtenue est ainsi pauvre en ions lithium.

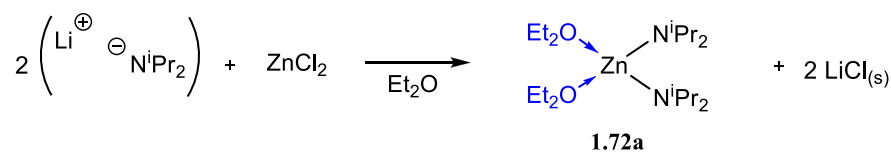


Schéma 1.17.

La seconde méthode employée est la déprotonation de la diisopropylamine par du diéthylzinc dans le THF. Les produits de la réaction sont l'amidure de zinc **1.72b** et l'éthane gazeux. Ce dernier est éliminé au cours de la réaction (schéma 1.18). Cette méthode fournit donc une solution d'amidure de zinc **1.72b** dans le THF totalement exempte de cations lithium. Cependant, les différents essais d'alkylation avec ces deux solutions n'ont jamais fourni le composé *C*-allylé **1.52**, mais uniquement du produit de départ **1.1** ainsi qu'un peu de produit *O*-allylé **1.53**.

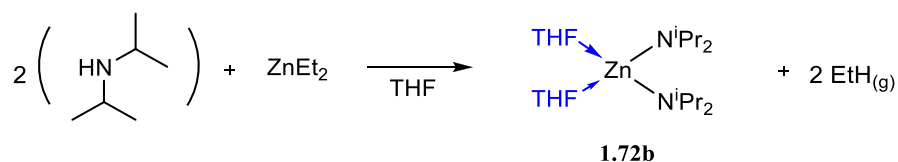


Schéma 1.18.

Une façon très directe de former le chélate de zinc **1.57** aurait été de déprotoner l'acide hydroxamique **1.1** avec du diéthylzinc. Que ce soit à 0 °C ou à la température de reflux du THF, la réaction a donné un mélange brut très propre, composé à plus de 80% du produit de départ **1.1**, le reste étant uniquement du composé *O*-allylé **1.53**. Aucune trace de *C*-addition n'a été observée.

L'utilisation de diéthylzinc a l'avantage de n'apporter aucun autre cation que le zinc et aucune impureté protique. Cependant, bien que l'anion éthylure soit une base forte, la protonation du second éthyle du diéthylzinc pourrait avoir été plus difficile, conduisant peut-être au complexe **1.73** non réactif (schéma 1.19).

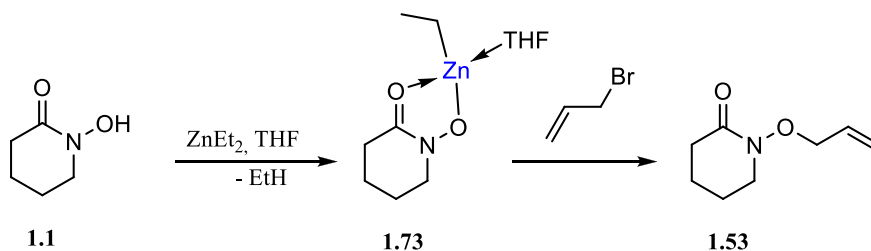


Schéma 1.19.

1.2.4.2. Déprotonation avec le *n*-butyllithium.

L'hypothèse que l'énolate de lithium **1.56** réagisse plus rapidement que l'énolate de zinc **1.57**, même si ce dernier est majoritaire en solution, nous avons incité à effectuer la réaction en absence de cations lithium. Il n'a toutefois pas été prouvé que cette hypothèse était fondée. Nous avons ainsi décidé d'effectuer la déprotonation avec du *n*-butyllithium à la place du LDA car, de cette manière, nous éliminons la présence d'une amine secondaire (coordonnante) dans le milieu, pouvant interférer avec les ligands ajoutés. De plus, le *n*-butane produit (gazeux au-dessus de 0 °C) est éliminé du milieu réactionnel. Deux équivalents de *n*-butyllithium ont été utilisés pour former l'hydroxamate de lithium **1.74** puis l'énolate de lithium **1.56**. Une réaction de transmétallation avec du dibromure de zinc a été utilisée pour former *in situ* l'énolate de zinc **1.57** (schéma 1.20).

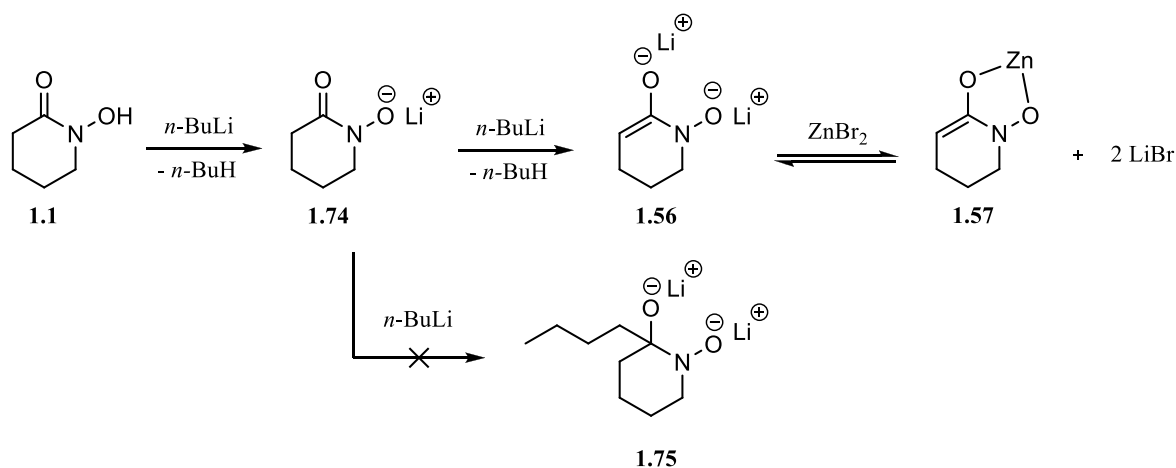


Schéma 1.20.

Le principal risque avec l'utilisation directe de *n*-butyllithium est l'addition d'une chaîne *n*-butyle sur le carbonyl de l'acide hydroxamique **1.1** pour former le produit alkylé **1.75**. La déprotonation de l'acide hydroxamique est plus rapide, et l'addition d'un anion butylure sur le carbonyl de l'anion hydroxamate a été plus difficile car la charge négative à proximité a rendu le carbonyl moins électrophile. L'allylation de l'énolate de lithium a donné uniquement le produit C-allylé **1.52**, tout comme l'allylation de l'énolate de zinc (figure 15).

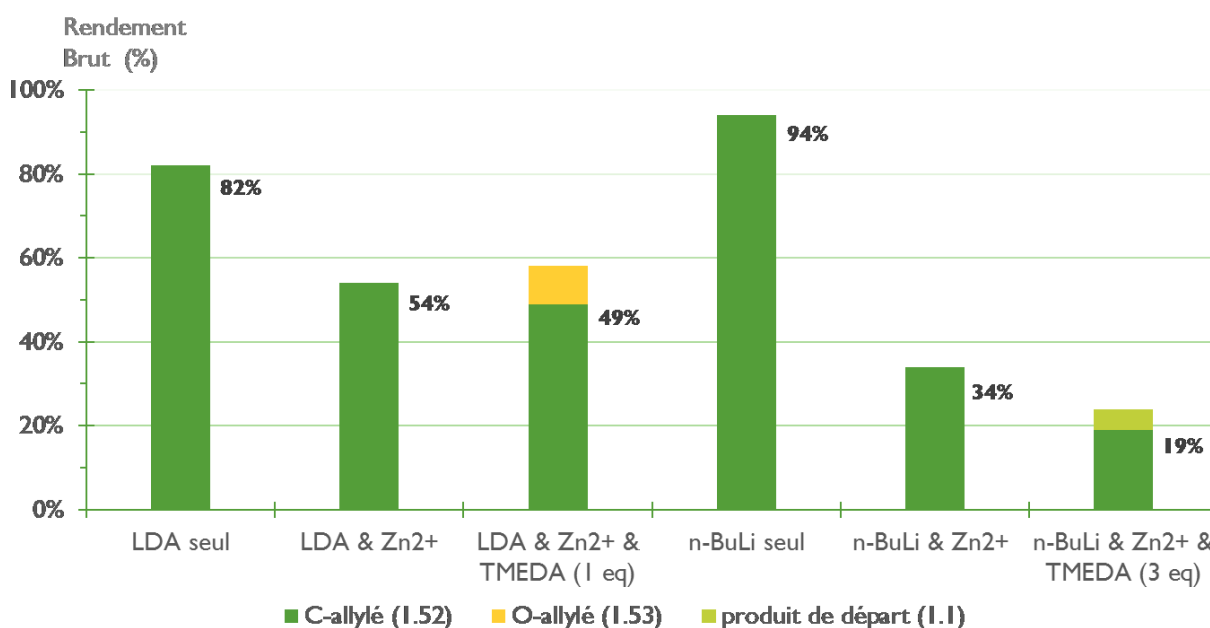


Figure 15. Rendement en produit C-allylé **1.52** dans les meilleures conditions.

Pour s'assurer que tous les cations métalliques présents en solution soient chélatés par un ligand, nous avons ajouté trois équivalents de TMEDA. Le produit brut obtenu était composé majoritairement du produit C-allylé **1.52** et d'un peu d'acide hydroxamique de départ **1.1**, mais aucune trace du produit O-allylé **1.53** n'a été observé dans le produit brut ni dans les phases aqueuses. Il est toutefois à noter qu'avec LDA, les meilleurs rendements ont été obtenus sur des échelles de 100 à 300 mg alors que les tests avec *n*-butyllithium ont été effectués sur des échelles de 50 mg.

1.3. Conclusion

1.1. Travail accompli

En conclusion, nous avons montré qu'il était possible d'alkyler le dianion de l'acide hydroxamique **1.1** sur le carbone en alpha du carbonyl et ce même en présence d'ions Zn²⁺. Le produit brut obtenu est plus propre avec l'utilisation de *n*-butyllithium que lors de l'utilisation de LDA, car le sous-produit de la déprotonation est du butane gazeux et non plus la diisopropylamine.

De façon importante, nous avons démontré la formation du produit désiré *C*-allylé en allylant le dianion de zinc en présence des ligands chiraux **1.66** et **1.67**. Malheureusement, à cause de la petite échelle utilisée et des faibles rendements en produit *C*-allylé **1.52**, nous n'avons pas obtenu de quantité suffisante pour commencer les mesures d'excès énantiomérique.

1.2. Problèmes non résolus

Le problème majeur rencontré est la formation du produit **1.53** issu de la *O*-allylation de l'anion hydroxamate. Ce produit est uniquement observé lorsqu'un équivalent de ligand est ajouté au milieu réactionnel. Il est vrai que toute trace d'eau pourrait protoner le dianion et ainsi empêcher la formation du produit *C*-allylé **1.52** mais pas nécessairement la formation du produit *O*-allylé **1.53**. La raison pour laquelle l'ajout d'un équivalent de ligand bidentate permet la formation du produit *O*-allylé **1.53** n'est pas encore connue, mais il est possible que dans le complexe de zinc, l'angle de morsure du ligand chiral ait une influence sur la réactivité du ligand hydroxamato-énolate.

1.3. Par où poursuivre ?

La double déprotonation avec du *n*-butyllithium s'est avéré prometteuse, et dans ce sens constitue la base de choix pour la poursuite immédiate des travaux. Il reste une incertitude sur l'influence des cations lithium. Leur présence en solution pourrait demander une quantité plus importante de ligands afin de s'assurer que tout le ligand ajouté ne soit pas exclusivement coordonné aux cations lithium. Dans le but de s'en affranchir mais en utilisant tout de même du *n*-butyllithium, il serait possible d'effectuer la réaction dans l'éther diéthylique et avec du dichlorure de zinc, permettant ainsi d'éliminer les ions lithium du milieu réactionnel par précipitation du chlorure de lithium.

Il y a moins de produit *O*-allylé **1.53** obtenu avec les ligands formant des métallacycles à cinq membres plutôt qu'avec ceux formant des cycles à six membres. L'utilisation de ligands Box sans espaceur entre les deux unités oxazolidine **1.76** sont des candidats intéressants qu'il nous reste encore à essayer (figure 16).

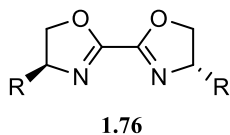


Figure 16. Structure des ligands Box sans espaceur.

Lorsque la réaction a été effectuée avec trois équivalents de TMEDA, le produit *O*-allylé **1.53** n'a pas été formé. Il serait judicieux de poursuivre ce projet en vérifiant d'abord l'influence de la stœchiométrie du ligand chiral ajouté (un à trois équivalents) dans deux situations : l'une où les ions lithium sont en solutions et l'autre où ils ont précipité sous forme de chlorure de lithium. Cette série d'expériences indiquera si la formation du produit *O*-allylé **1.53** est due à un problème de stœchiométrie ou non.

Chimie organique appliqué aux matériaux

2nde Partie

**SYNTHÈSE DE MONOMÈRES BIS(ACIDE SULFONIQUE), VERS LA CRÉATION D'UNE
MEMBRANE ÉCHANGEUSE DE PROTONS**

&

**RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE DES AZOTURES ALLYLIQUES, VERS LA
CONCEPTION D'UN INTERRUPTEUR MOLÉCULAIRE**

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE MONOMÈRES BIS(ACIDE SULFONIQUE), VERS LA CRÉATION D'UNE MEMBRANE ÉCHANGEUSE DE PROTONS

2.1. Introduction

L'or noir est à l'agonie et, dans l'émergence d'une nouvelle économie où l'hydrogène serait vecteur d'énergie, les piles à combustibles représentent un rouage important dans la production d'électricité. L'industrie du transport est en mutation tranquille vers la propulsion totalement électrique. Les véhicules à hydrogène sont présentés comme une alternative à l'utilisation des carburants fossiles. Les piles à combustibles sont des composants clés de ces véhicules en permettant l'extraction de l'énergie électrique à partir du carburant hydrogène. À l'aube de 2017, les défis les plus importants restent encore à être relevés dans le domaine des énergies alternatives comme l'hydrogène. Même si l'importance accordée à la recherche des meilleures solutions gonfle de plus en plus, pendant ce temps, de plus en plus, les réserves mondiales de pétrole s'assèchent... Ce second chapitre traite de la synthèse d'un monomère super-acide, entrant dans la fabrication d'une membrane échangeuse de protons, élément essentiel d'une pile à combustible PEMFC.

2.1.1. Les piles à combustibles.

Les piles à combustibles (*fuel cell* : FC) sont des dispositifs permettant de transformer de l'énergie chimique en énergie électrique. Leur fonctionnement repose sur une réaction d'oxydoréduction entre un fluide réducteur (le combustible) et un fluide oxydant (le comburant), ce dernier étant le plus souvent le dioxygène de l'air. Les piles à hydrogène et les piles à méthanol direct (*direct methanol fuel cell* : DMFC), exploitant respectivement du dihydrogène gazeux et du méthanol comme fluide réducteur, sont les deux principaux exemples de la famille des piles à membrane échangeuse de protons (*proton exchange membrane fuel cell* : PEMFC). Les piles à combustibles à oxyde solide (*solid oxide fuel cell* : SOFC) constituent la seconde grande famille des piles à combustibles. Les PEMFC et les SOFC se différencient par la nature et le rôle de leur électrolyte respectif. L'électrolyte des PEMFC est une membrane ionomère perméable au passage des protons (charge positive) alors que l'électrolyte des SOFC est une céramique

poreuse permettant le transit des ions oxydes (charge négative). Dans les deux cas l'électrolyte est une membrane imperméable aux espèces chargées dans les fluides de réaction ainsi qu'aux électrons. Dans le cadre de ce mémoire, notre intérêt est porté sur les PEMFC, dont le principe de fonctionnement est illustré ci-dessous, utilisant du dihydrogène comme gaz réducteur.

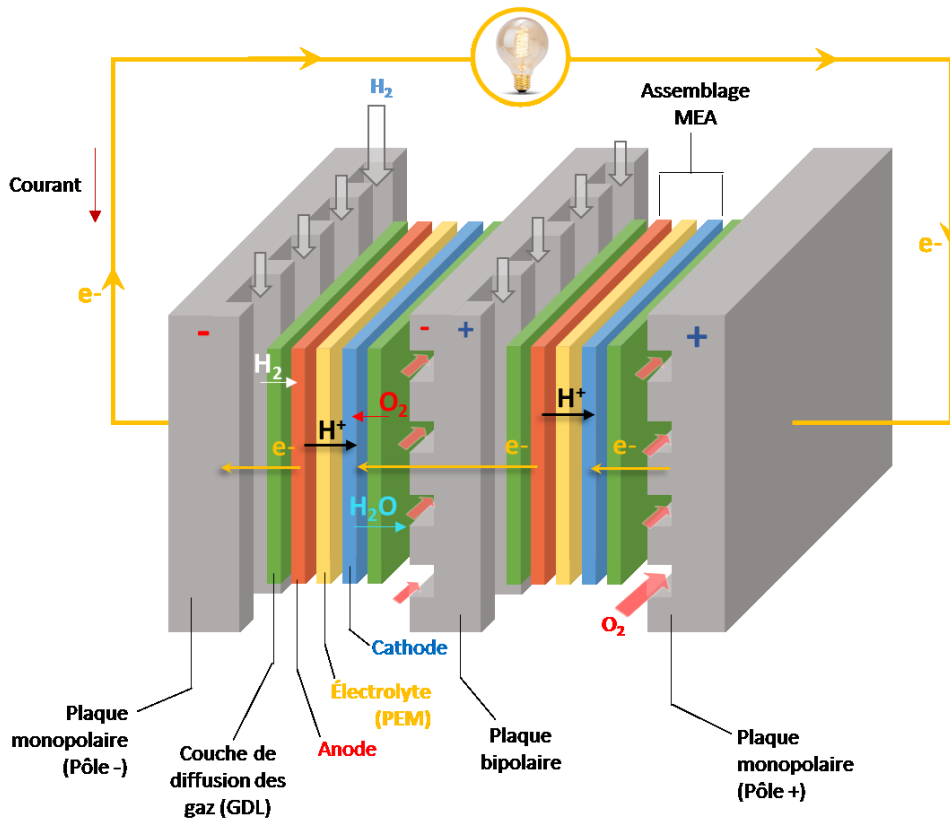


Figure 17. Fonctionnement d'une batterie de piles à combustible à membrane échangeuse de protons.²⁶

La pile comporte deux cellules montées en série, où chaque cellule est constituée de l'électrolyte (une membrane échangeuse de protons : PEM, humide) enfermé entre deux électrodes (anode et cathode). Ces trois couches forment l'assemblage membrane-électrodes (MEA) qui est le cœur de la pile à combustible. Les électrodes sont des milieux poreux (généralement en graphite) perméables aux gaz de réaction et conducteurs d'électricité à la température de fonctionnement. Elles sont chargées en catalyseur (généralement des micro particules de platine) afin de faciliter les réactions d'oxydoréduction qui y ont lieu. Une couche de diffusion des gaz (GDL, en vert) poreuse et conductrice permet la diffusion des gaz de réaction vers les électrodes ainsi que des électrons vers le collecteur de courant ou vers la cathode de

la cellule précédente. Les plaques bipolaires assurent le passage des électrons d'une cellule à l'autre et alimentent en gaz de réactions les électrodes. Deux plaques monopolaires de fin constituent les bornes $+$ (cathode) et $-$ (anode) de l'ensemble du dispositif. La figure 18 suivante est l'image d'une cellule d'une pile à combustible tel que « vue » au microscope électronique à balayage (MEB). Ce cliché rend compte de la taille micrométrique de l'assemblage MEA.

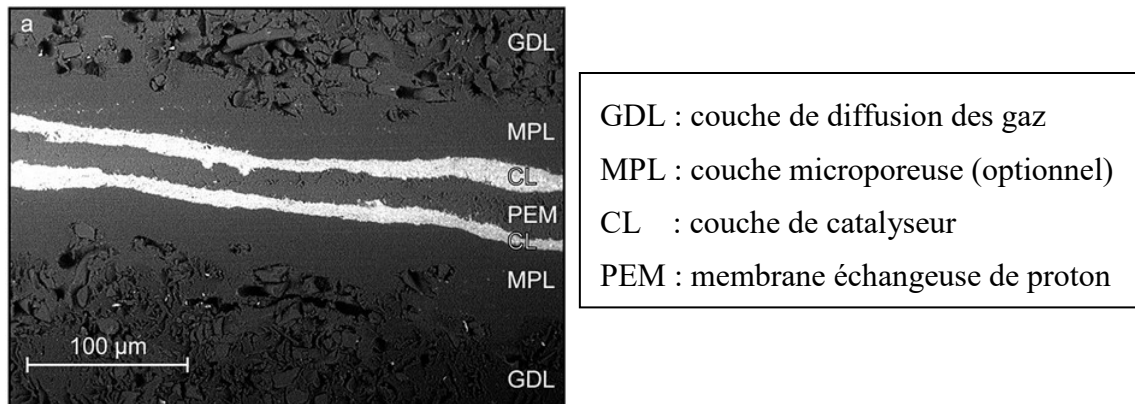


Figure 18. Cliché obtenu par MEB d'un assemblage MEA d'une pile à combustible, reproduite avec la permission de *The Royal Society of Chemistry*.²⁷

Dans cet exemple (figure 18), une couche microporeuse (MPL) a été ajoutée entre la surface de l'électrode (CL, couche de catalyseur) et la couche de diffusion des gaz (GDL). La MPL est optionnelle et est ajoutée afin d'aider la gestion de l'eau (humidification, évacuation, etc.) au cœur de la pile à combustible. L'intérêt d'une membrane micrométrique est, outre le prix des matériaux et les défis de miniaturisation, la minimisation de la distance de trajet du courant protonique, améliorant ainsi la conductivité et minimisant la résistance interne de la pile. Les paramètres limitant la miniaturisation sont la résistance mécanique et la perméabilité des gaz de réactions.

L'anode est le siège de l'oxydation. La génération du courant électrique se fait par production d'un flux d'électrons lors de l'oxydation catalytique du dihydrogène à l'anode. Les ions hydrogènes produits traversent l'électrolyte (PEM) jusqu'à la cathode où le dioxygène est réduit à l'aide des électrons produits à l'anode de la cellule suivante. De l'eau est ainsi produite du côté de la cathode et ce, de façon exothermique. Donc, en plus de fournir de l'énergie électrique, la pile à combustible fournit également

de l'énergie thermique.²⁸ Le schéma 2.1 présente les demi-équations électroniques des réactions impliquées aux électrodes.

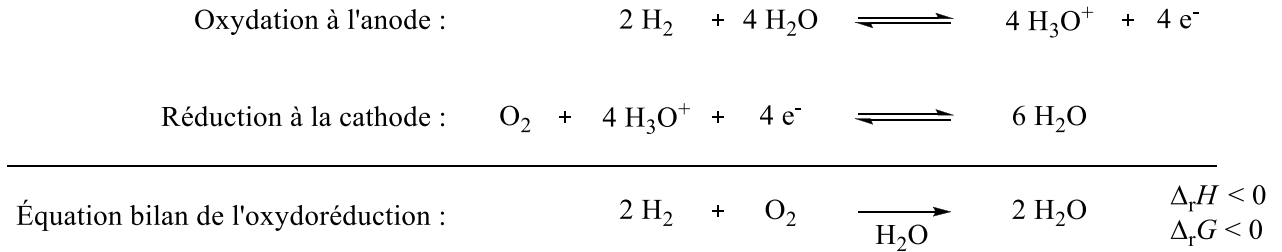


Schéma 2.1.²⁹

La membrane échangeuse de protons (PEM) est un constituant vital dans une pile à combustible PEMFC. Plusieurs efforts sont conduits dans l'objectif de concevoir la membrane la plus performante possible. Depuis les années 1960, le Nafion® fait figure de référence, et est largement utilisé pour la conception des PEMs. Ce matériau est un ionomère (polymère ionisable) perfluoré (squelette PTFE similaire au Téflon®) comportant des groupements sulfonate/acide sulfonique (figure 19).

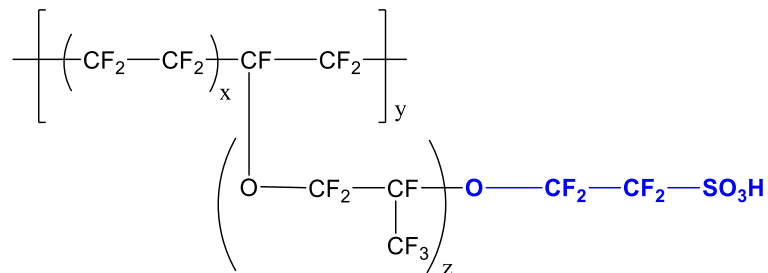


Figure 19. Structure du Nafion®

Le Nafion® se compose de deux principales phases morphologiques : une région semi-cristalline regroupant les chaînes perfluorées hydrophobes et une seconde région constituée de clusters ioniques et hydrophiles, qui sont les cavités et canaux formés par les groupements sulfonates.³⁰ C'est à travers ces clusters ioniques que le courant protonique peut circuler, véhiculé par les unités sulfonates et les molécules d'eau qui mouillent le milieu (figure 20).

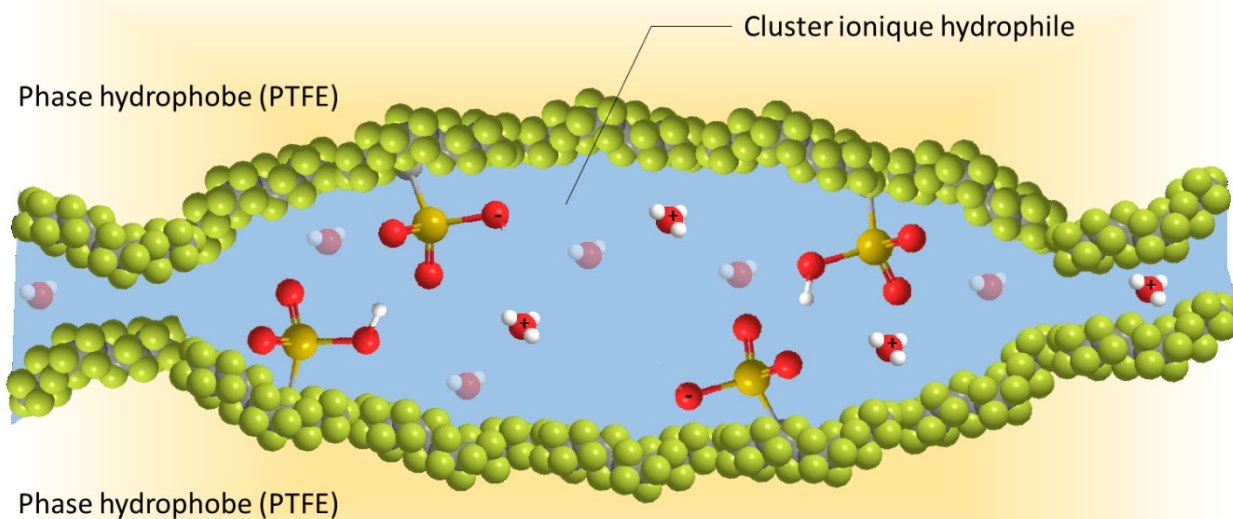


Figure 20. Morphologie du Nafion®

La formation de ces poches d'eau cause problème et limite l'utilisation du Nafion®, car à partir de 80 °C, la membrane s'assèche et le manque d'eau freine la circulation des protons (via des ions hydroniums H_3O^+) à travers la membrane. L'ajout de phosphate de zirconium dans la membrane est une solution permettant d'augmenter la température de fonctionnement au-dessus de 100 °C (mais baisse la conductivité protonique).³¹ Cependant, ces cycles répétés de séchage et d'hydratation contribuent à la déformation mécanique de la membrane échangeuse de proton et donc à son vieillissement prématuré. Une utilisation dans l'automobile nécessite une température de fonctionnement supérieure à 80 °C.³² De plus, dans un souci de performance, il a été montré qu'une température de travail plus élevée offrait des rendements électriques plus élevés. Un autre avantage du travail à plus haute température est la diminution de l'empoisonnement du catalyseur, permettant ainsi l'utilisation de dihydrogène de moindre pureté.

Développer une membrane qui nécessiterait moins d'eau pour un même transport protonique permettrait d'augmenter la température de fonctionnement et de réduire les déformations lors des cycles de séchage et d'hydratation. L'augmentation de la durée de vie, de la température de fonctionnement et de la

conductivité protonique tout en diminuant les coûts de fabrication sont d'autres défis du développement de nouvelles membranes échangeuses de protons, candidates au remplacement du Nafion®.³³

2.1.2. Objectifs du projet.

Le P^r Armand Soldera a mené une étude théorique sur des polymères organiques potentiels susceptibles d'avoir des pKa plus bas que celui de l'acide sulfurique. Des calculs en chimie computationnelle sur les trois monomères bis(acide sulfonique) **2.1**, **2.2** et **2.3** ont donné les résultats suivants (figure 21).³⁴

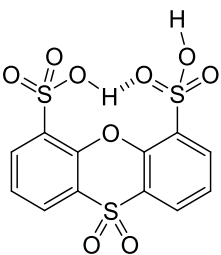
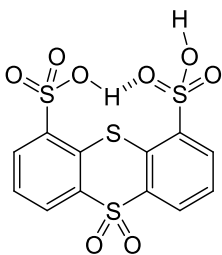
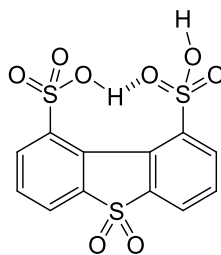
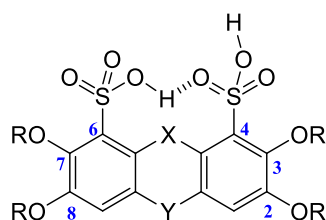
acides étudiés :			
	2.1	2.2	2.3
pKa (calculé) :	-6.6	-8.8	-8.1
acides de référence :	H ₂ SO ₄	CH ₃ SO ₃ H	PhSO ₃ H
pKa (calculé) :	-4.8	-1.7	-2.0
pKa (mesuré) :	-3.0	-2.6	-2.6

Figure 21. Résultats des calculs théoriques

Les trois composés tricycliques **2.1**, **2.2** et **2.3** ont donnés des pKa calculés inférieurs au pKa calculé de l'acide sulfurique (H₂SO₄) et, en ce sens, ils peuvent être qualifiés de « super-acides » organiques. Les pKa calculés (par la même méthode) pour les acides de référence sont concordants avec les valeurs expérimentales de pKa décrites dans la littérature, ce qui donne une certaine confiance dans les résultats des calculs. La forte acidité de ces substrats est expliquée par la distance idéale entre les deux groupements acide sulfonique, ce qui favorise la formation d'un pont hydrogène affaiblissant l'autre lien covalent O-H de l'acide sulfonique et stabilisant la base conjuguée davantage que l'acide (liaison hydrogène plus forte dans la base conjuguée).

L'idée est de fabriquer un monomère tricyclique bis(acide sulfonique) polymérisable de structure générale **2.4** (figure 22) puis de mesurer expérimentalement son pKa. L'espaceur X peut être un atome d'oxygène ou de soufre ou un lien direct entre les deux noyaux aromatiques. L'espaceur Y peut être un groupement SO₂, CO, un atome d'oxygène ou un atome de soufre. Afin d'introduire le monomère dans un polymère, il a été souhaité de procéder via une polycondensation, c'est pourquoi les positions 2, 3, 7 et 8 sont occupées par un groupement hydroxyle. Le groupement R peut alors être soit un atome d'hydrogène, soit un groupement méthyle ou un autre groupement aliphatique (*isopropyle*, *tert*-butyle, trifluorométhyle, etc.). Ultimement, des ionomères seront fabriqués à partir de ces monomères super-acides dans l'objectif de fabriquer des PEMs, prétendantes au remplacement du Nafion®.



2.4

Figure 22. Structure générale des monomères tricycliques bis(acide sulfonique)

2.1.3. Précédents.

Trois monomères bis-sulfonate ont déjà été fabriqués par Riadh Zriba (figure 23). Cependant, ces trois monomères ne sont pas des tricycles tel que souhaité et donc non rigide. La mesure de leur pKa est donc peu pertinente dans notre cas.

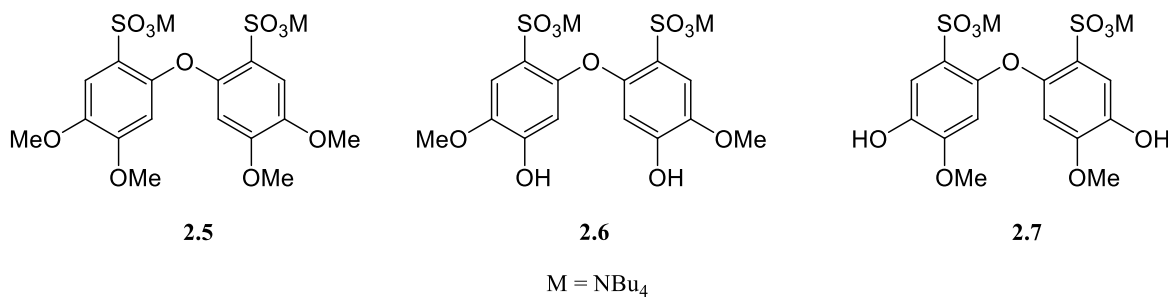


Figure 23. Monomères bis acide sulfonique déjà fabriqués.

Riadh Zriba a également effectué l'oxydation du système tricyclique oxygène-soufre **2.8** suivant (schéma 2.2), ce qui a conduit à la bis(*o*-quinone) **2.9**. La réaction du composé **2.9** avec un thiol nucléophile permet d'introduire un atome de soufre à la position désirée. Il a été démontré, dans le laboratoire Spino, que cette stratégie était plus prometteuse que l'introduction d'un soufre par voie électrophile.³⁵ Cependant, dans ce cas, c'est la monothiolation de la bis(quinone) qui a été observée. De plus, le produit de départ **2.8** a été récupéré en grande majorité, ce qui semble indiquer que la réduction de l'*o*-quinone par l'éthanethiol est plus rapide que l'addition du thiol. Il existe également encore un doute sur la structure exacte du composé **2.9**, mais s'il existe, il semble prôner la réduction plus qu'à l'addition d'un nucléophile.

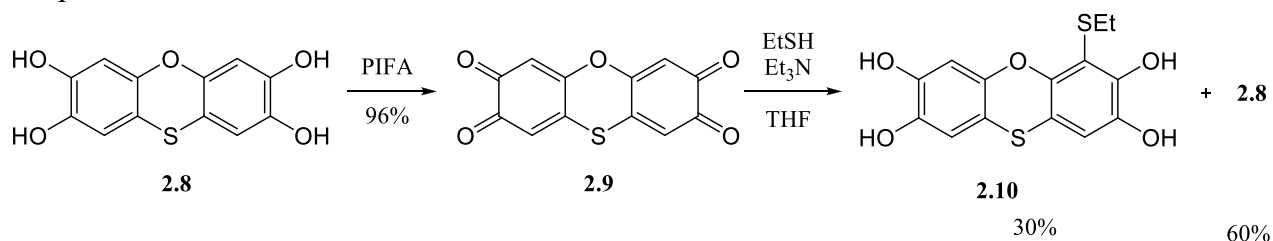


Schéma 2.2

2.2. Résultats et discussion

En se basant sur les travaux déjà effectués, nous avons choisi d'introduire les atomes de soufre de façon nucléophile (schéma 2.3). La fabrication du noyau dibenzo-*p*-dioxine **2.11** représente le défi majeur de ce projet. L'oxydation du bis catéchol **2.11** devrait être similaire à l'oxydation de **2.8**. La régiosélectivité de l'addition d'un thiol sur la bis(*o*-quinone) **2.12** reste également encore à étudier. Une fois l'*o*-quinone transformé en thioéther et les groupements méthoxyles protégés, une déalkylation conduisant aux thiols correspondant pourrait être envisagée. L'oxydation des thiols fournirait le composé bis(acide sulfonique/sulfonate) **2.13**.

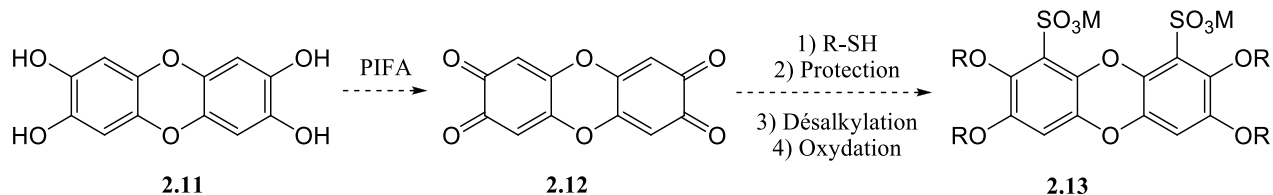


Schéma 2.3

2.2.1. Double condensation d'Ullmann

Une manière classique de former des diaryléthers est d'utiliser une condensation d'Ullmann (schéma 2.4). Cette réaction entre un nucléophile (phénol, **2.14**) et un halogénure d'aryle (**2.15**) nécessite l'utilisation de cuivre métallique en quantité stœchiométrique ou une quantité catalytique d'ion cuivreux, ainsi que de hautes températures. Bien que le mécanisme de cette transformation ne soit actuellement pas clairement établi, le passage par un complexe de Cu^{3+} est fréquemment évoqué, un tel mécanisme adapté à nos substrats est décrit ci-dessous (schéma 2.5).

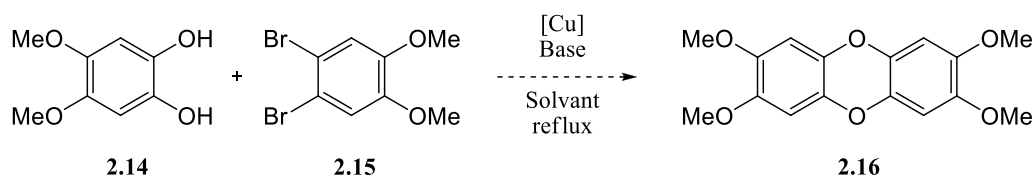


Schéma 2.4

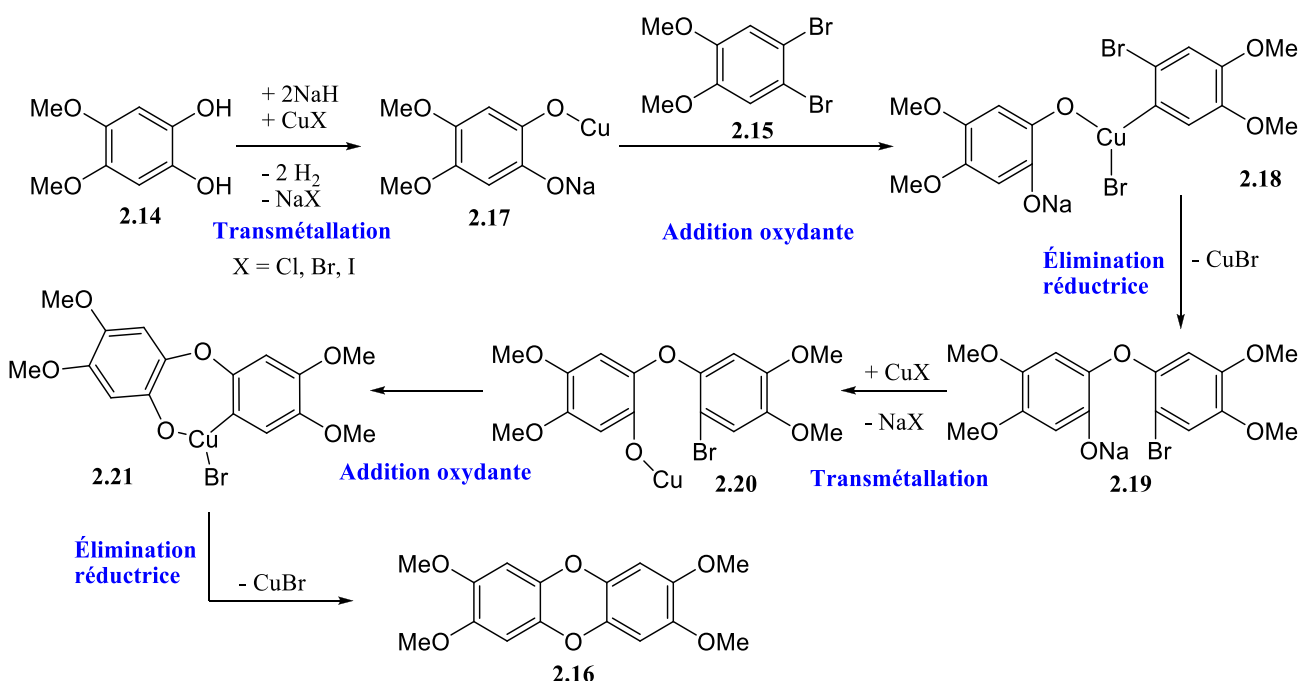


Schéma 2.5

Dans ce mécanisme, l'hydruure de sodium (NaH) utilisé comme base a pour rôle de déprotoner de façon irréversible le phénol (catéchol) **2.14**. En présence d'un halogénure cuivreux, le phénolate de cuivre **2.17** est formé par transmétallation. Ce complexe de Cu^+ permet d'effectuer l'addition oxydante dans le lien C-Br du composé dibromé **2.15** pour former le complexe de Cu^{3+} **2.18**. Une élimination réductrice conduit au diaryléther **2.19**, produit d'une première condensation d'Ullmann. Après cette étape, un bromure cuivreux généré permet d'effectuer une seconde condensation d'Ullmann, intramoléculaire cette fois-ci, conduisant à la dioxine **2.16**.

Quelques essais de condensation d'Ullmann ont été effectués à partir du catéchol **2.14** et du dibromure **2.15**. Les conditions sont rapportées dans le tableau 2.1 suivant. Le produit brut obtenu après chaque réaction est un mélange complexe de plusieurs produits (entrées 1 à 7). Dans tous les cas, le produit de départ dibromé **2.15** est retrouvé, ainsi que son dérivé monobromé (masse visible par GC-MS). Le catéchol **2.14** de départ est perdu lors du traitement aqueux du mélange réactionnel.

Tableau 2.1. Conditions essayées lors des condensations d'Ullmann

Entrée	Catalyseur (%mol)	Ligand	Solvant	Température (durée)	Base
1	CuI (15%mol)		DMF	153 °C (72h)	NaH
2	CuI (10%mol)	Glycine	<i>p</i> -dioxane	110 °C (24h)	Cs_2CO_3
3	CuI (10%mol)	Gycine	DMF	153 °C (24h)	K_2CO_3
4	CuI (35%mol)	$\text{Ph}(\text{NH})_2\text{COPh}$	DMSO	120°C (24h)	Cs_2CO_3
5	$\text{Cu}(\text{bpy})\text{BF}_4$ (10%mol)		DMF	153 °C (24h)	K_3PO_4
6	CuI (230%mol)		DMPU	160 °C (24h)	NaH
7	$\text{Cu}(\text{bpy})\text{BF}_4$ (185%mol)		DMF	153 °C (24h)	NaH

Pour les entrées 6 et 7, l'analyse des mélanges bruts par GC-MS a montré la trace d'un produit avec une masse molaire identique à la dioxine désirée (304 g/mol). Dans ces essais, la quantité de cuivre utilisée était stœchiométrique. Cependant, les difficultés de purification des mélanges réactionnels et l'absence de preuve autre que par GC-MS de la formation de la dioxine recherchée nous ont poussés à laisser de côté les condensations d'Ullmann au profit de voies encore inexplorées dans notre laboratoire.

2.2.2. Double addition de Michael sur une *o*-quinone

L'idée de cette approche est de former le noyau dibenzo-*p*-dioxine par une double addition de Michael. Dans ce cas, le nucléophile qui été imaginé était un catéchol **2.22**, et l'électrophile était soit une *o*-quinone **2.23**, soit une *o*-quinone substituée **2.26**. L'oxydation ou la réduction subséquente des intermédiaires obtenus aurait fourni le catéchol désiré **2.25** (schéma 2.6).

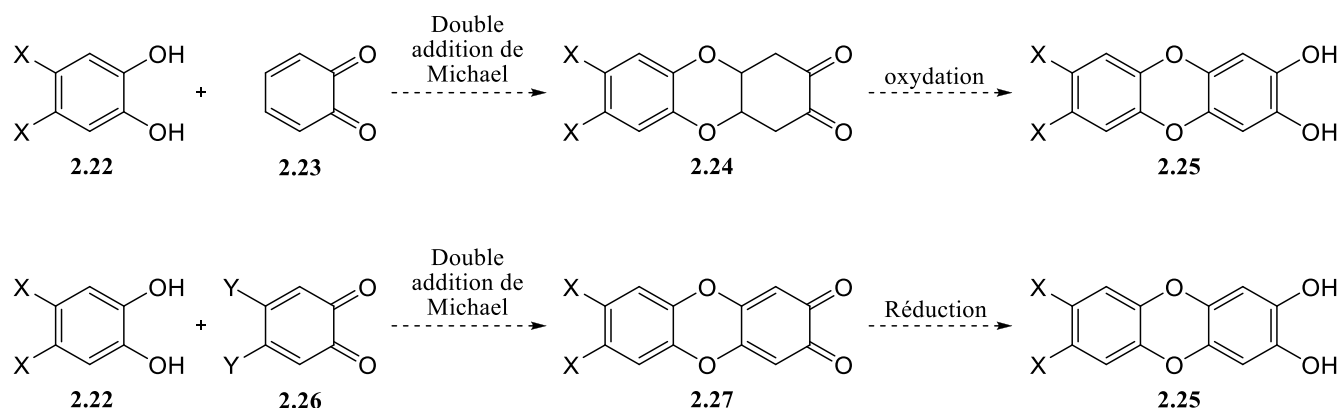


Schéma 2.6

Un premier essai a été effectué avec le diméthoxycatéchol **2.14** et l'*o*-quinone **2.23** en présence de triéthylamine. Cependant, les produits obtenus étaient la diméthoxy-*o*-quinone **2.28** et le pyrocatéchol **2.29**, soit les produits de la réaction d'oxydoréduction entre les deux substrats de départ (schéma 2.7). Il est à noter qu'aucune addition du catéchol **2.29** sur l'orthoquinone **2.28** n'a été observée.

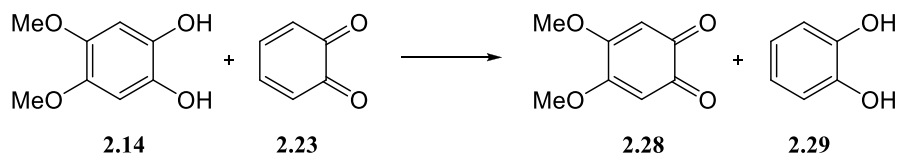


Schéma 2.7

Dans le but de neutraliser cette réaction d'oxydoréduction, nous avons choisis de travailler avec un seul couple rédox, c'est-à-dire un catéchol et son *o*-quinone correspondante. Un premier essai a été effectué avec le pyrocatechol **2.29** et l'*o*-quinone **2.23**, mais uniquement les produits de départ ont été récupérés (schéma 2.8).

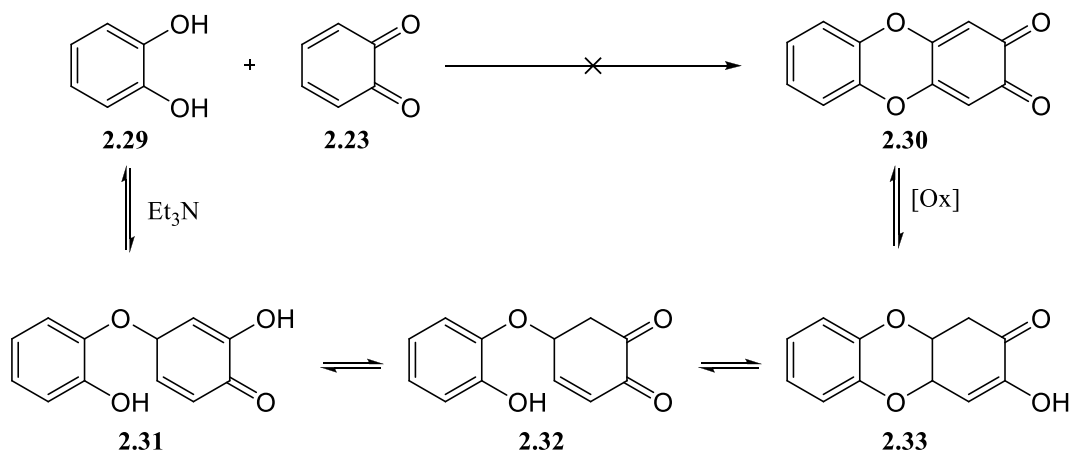


Schéma 2.8

Les additions-1,4 sont réversibles et il est possible que la réduction en entropie soit trop importante pour que l'équilibre soit dans le sens souhaité. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers des substrats dihalogénés (dichlorure et dibromure), dont l'élimination subséquente à l'addition-1,4 pourrait pousser l'équilibre vers le produit souhaité (schéma 2.9).

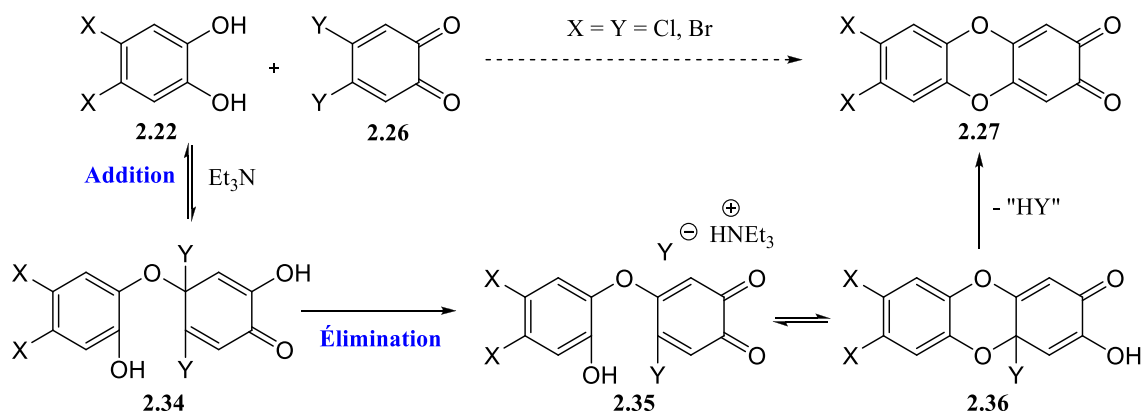


Schéma 2.9

Avant d'effectuer les premiers tests, nous avons contrôlé la faisabilité de la réaction en traitant les *o*-quinones dihalogénées **2.26a** (Y = Cl) et **2.26b** (Y = Br) avec deux équivalents de méthanol en présence de triéthylamine. Nous avons observé la disparition totale des *o*-quinones de départ **2.26** et la formation de l'*o*-quinone **2.28** (schéma 2.10).

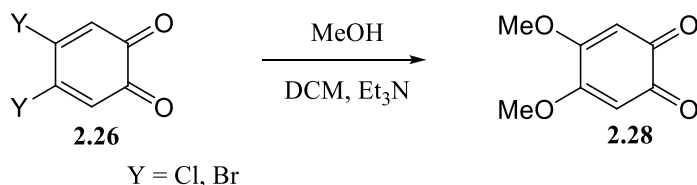


Schéma 2.10

Visuellement, le milieu réactionnel est très coloré, et un suivi RMN-¹H montre que les produits de départ sont consommés. Nous observons deux nouveaux signaux, l'un à 7.40 ppm et l'autre à 6.30 ppm pour Y = Cl (dans le cas où Y = Br : 7.55 ppm et 6.30 ppm). Ces signaux, bien que compatibles avec la structure des *o*-quinones désirées **2.27a** et **2.27b**, ne constituent pas une preuve de leur formation (figure 24).

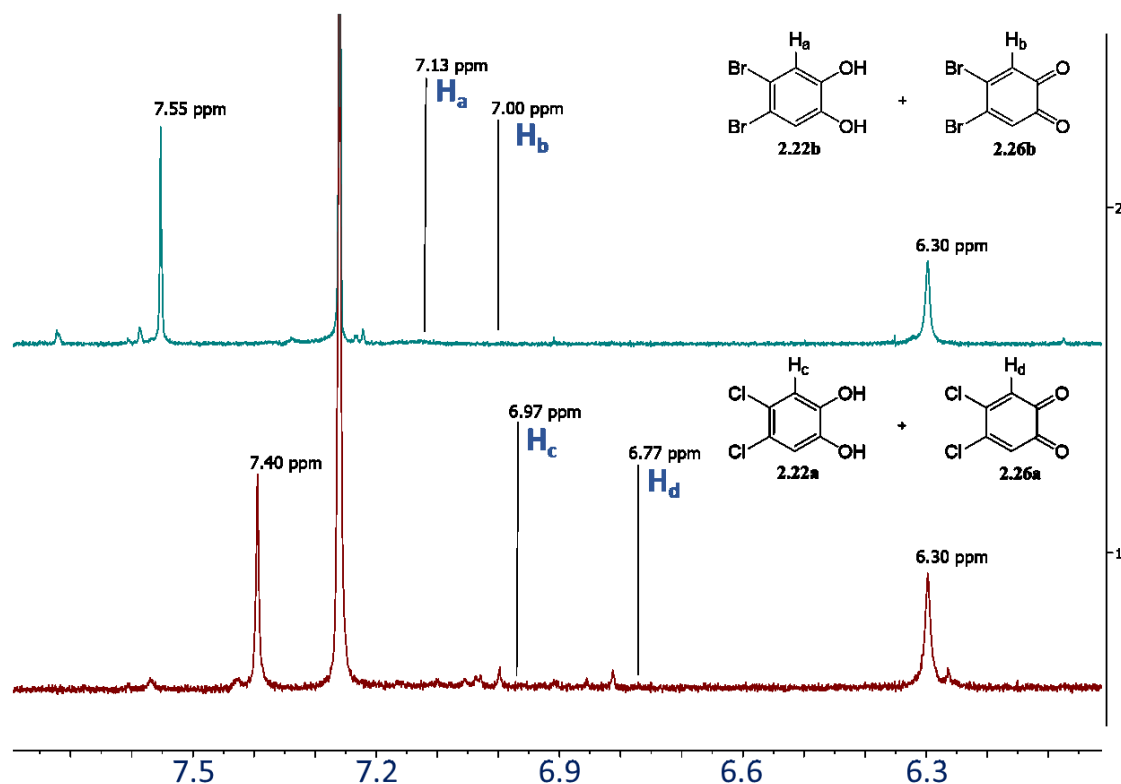


Figure 24 Suivi RMN- ^1H des réactions entre les composés **2.22** et **2.26**

Malheureusement, lors du traitement de la réaction, les produits se dégradent. Dans les cas où l'*o*-quinone a été réduite *in situ* (à l'aide de dithionite de sodium ou de borohydrure de sodium), ce sont les catéchols de départ qui ont été récupérés. Des résultats identiques ont été obtenus lors de l'oxydation du dibromocatéchol **2.22b** en *o*-quinone **2.26b** lorsque seulement un demi équivalent d'agent oxydant a été utilisé.

La possibilité que l'espèce en présence et visible en RMN ne soit pas l'*o*-quinone désirée mais un complexe de transfert de charge entre les substrats de départ a été envisagée. Cette possibilité permettrait d'expliquer la récupération des produits de départ et les intenses colorations du milieu réactionnel. Actuellement, aucune preuve tangible ne nous permet de conclure sur ces résultats.

Dans cette approche, le premier mécanisme proposé (schéma 2.9) peut être résumé par deux étapes d'addition-élimination successives pour fournir l'*o*-quinone **2.27**. Au schéma 2.8, nous présentons un autre mécanisme plausible de la réaction entre un catéchol et l'*o*-quinone correspondante faisant

intervenir une oxydation à la toute fin. Il est également possible d'imaginer un autre mécanisme réactionnel pour cette approche (via la double addition de Michael), lequel fait intervenir une étape d'oxydation entre deux étapes d'addition sur une *o*-quinone, fournissant ainsi directement le catéchol **2.41** (schéma 2.11).

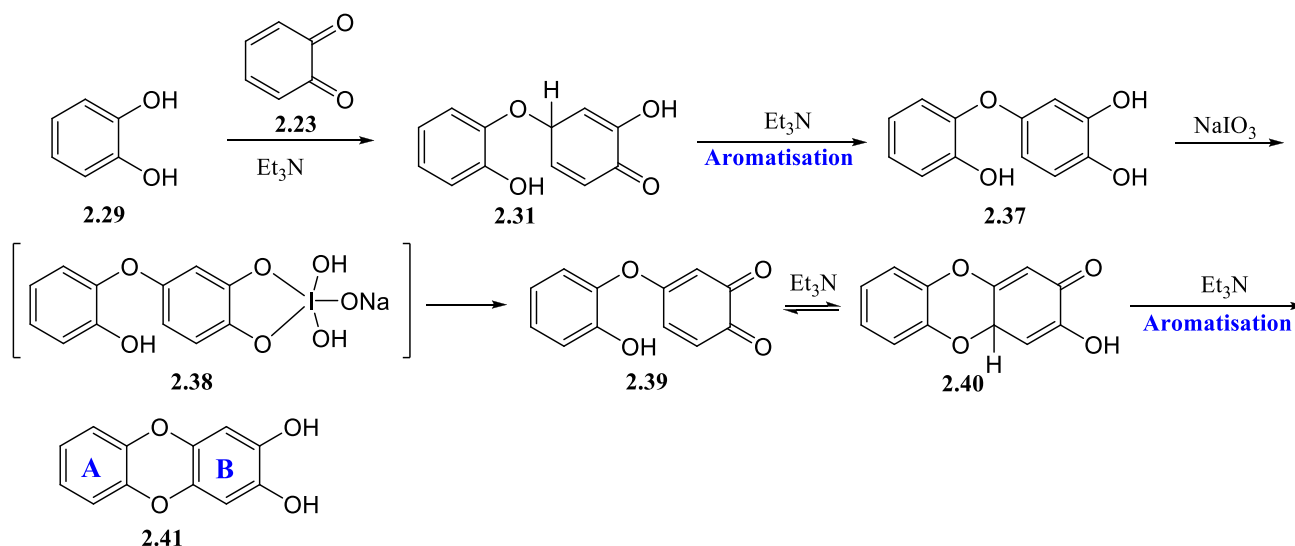


Schéma 2.11

Après l'addition du nucléophile sur l'*o*-quinone **2.23**, la déprotonation du proton ipso sur **2.31** permet de retrouver l'aromaticité du catéchol (**2.37**). Afin de permettre l'addition du second phénol, une étape d'oxydation est nécessaire, par exemple avec de l'iodate de sodium, pour retrouver le noyau *o*-quinone (**2.39**). La dernière étape de réaromatisation conduit ainsi directement au catéchol désiré **2.41**.

Cependant, il est plus difficile de fonctionnaliser le noyau aromatique « **A** » (**2.41**) en l'absence de substituants. C'est pourquoi l'utilisation d'un dihalogénocatéchol **2.22** comme nucléophile et de l'*o*-quinone **2.23** comme électrophile est intéressante car elle conduirait à une dioxine fonctionnalisable **2.25** (cf schéma 2.6). Contrairement à un groupement méthoxyle qui enrichit électroniquement le phényle (le rendant plus oxydable), un substituant halogénure appauvrit électroniquement le phényle (le rendant moins oxydable). Nous savons déjà que le diméthoxycatéchol **2.14** réduit les *o*-quinones **2.23** et **2.26**, mais il reste à vérifier le sens de la réaction d'oxydoréduction entre un dihalogénocatéchol **2.22** et l'*o*-quinone **2.26** (schéma 2.12).



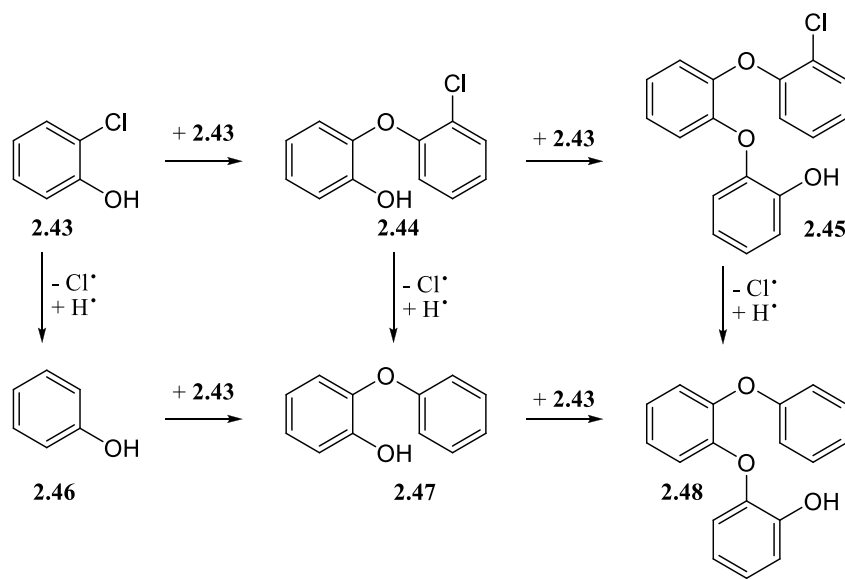


Schéma 2.14

Le sous-produit **2.44** provient d'une réaction S_NAr entre deux molécules de **2.43**. La formation de l'oligomère **2.45** est due à la réaction entre **2.44** et **2.43**, sa formation pourrait être diminuée avec l'utilisation d'un solvant. Dans ce cas, la dilution défavorisera les réactions intermoléculaires au profit des réactions intramoléculaires. Les autres sous-produits identifiés ont été formés via la réduction de la liaison C-Cl par le Cu(0) (produits **2.46**, **2.47** et **2.48**). L'optimisation du catalyseur (ici du cuivre métallique en quantité stœchiométrique) pourrait aider à contrôler cette réaction parasite.

L'expérience avec la dibenzo-*p*-dioxine **2.42** s'étant avérée encourageante, nous avons traité le diméthoxychlorophénol **2.49** dans les mêmes conditions (schéma 2.15). Encore une fois, l'analyse RMN est compliquée par la similarité des produits, mais une analyse par GC-MS indique la présence d'un produit ayant la même masse moléculaire que la tétraméthoxydibenzo-*p*-dioxine **2.16** désirée. De même, ce produit n'est pas visible sur le spectre lorsque le produit de départ **2.49** est injecté seul.

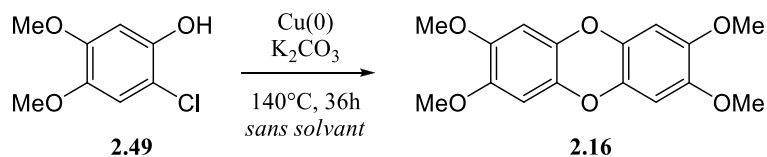


Schéma 2.15

À ce stade, les conditions de cette réaction ne sont pas optimisées, mais les résultats suggèrent la formation du squelette dibenzo-*p*-dioxine. En comparaison aux résultats obtenus avec les condensations d’Ullmann plus classiques (partie 2.2.1) où seulement des traces du produit désiré étaient visibles (par GC-MS), cette dernière méthode montre pour la première fois (au cours de ce projet) une formation non négligeable du produit désiré. À ce moment, ce projet fût déjà abandonné au profit du projet au chapitre 3, et c’est pourquoi nous n’avons pas pris le temps d’explorer cette dernière voie.

2.3. Conclusion

2.3.1. Travail accompli

Lors de la double addition de Michael (partie 2.2.2), un produit différent des substrats de départ est formé. Bien que nous ayons émis l’hypothèse qu’il s’agisse d’un complexe de transfert de charge, le doute est encore présent sur sa nature exacte. Il est tout de même possible qu’il s’agisse de l’espèce dioxine-*o*-quinone **2.27**. Cependant sa réduction et son isolement n’ont montré que de la dégradation et une récupération des produits de départ.

Lors des premiers essais de condensation d’Ullmann (partie 2.2.1), de la tétraméthoxydibenzo-*p*-dioxine **2.16** a été observée, mais uniquement sous forme de traces (par GC-MS). Les derniers essais avec du cuivre métallique en quantité stœchiométrique et sans solvant ont montré ont montrés une plus grande conversion vers la dioxine désiré **2.16**, même si le taux de conversion demeure relativement bas.

2.3.2. Problèmes non résolus

Bien qu'un produit ayant la même masse molaire que la dioxine **2.16** désirée est visible par GC-MS, nous ne disposons pas de preuve supplémentaire de sa formation. De plus, si c'est bien la dioxine désirée qui est formée, les conditions des condensations d'Ullmann essayées offrent des rendements faibles, formation de produits de dégradation et majoritairement la récupération des produits de départ.

Lors de l'approche via la double addition de Michael, nous n'avons pas été en mesure de trancher sur la nature du produit formé lors de la réaction. Est-ce la dioxine-*o*-quinone **2.27** désirée ou un complexe de transfert charge ? Le produit se dégrade lors du traitement du milieu réactionnel et les échantillons prélevés ne comportaient pas assez de matériel pour obtenir un spectre RMN-¹³C convenable. Nous n'avons pas non plus été en mesure de réduire *in situ* l'*o*-quinone vers le catéchol correspondant avec les conditions testées.

2.3.3. Par où poursuivre ?

Les derniers résultats obtenus (partie 2.2.3) semblent prometteurs. Optimiser les conditions de cette réaction devrait être privilégié pour qui souhaiterait continuer ce projet. L'influence de l'ajout de solvant (par exemple, le DMSO) et de la concentration est un premier point à étudier pour tenter de limiter la formation d'oligomères. Le second facteur à étudier est la relation entre la température et la durée de réaction, question d'augmenter la conversion tout en limitant les réactions parasites. Lors du traitement de la réaction, une dilution au DCM suivie d'une filtration a été effectuée. La dibenzo-*p*-dioxine **2.16** devrait être soluble dans un solvant très peu polaire tel que les hexanes. Afin d'obtenir un brut plus propre le remplacement du DCM par les hexanes, voire de l'éther diéthylique, pourrait être tenté.

Si nous pouvions obtenir la preuve que l'oxydation des dihalogénocatéchols **2.22** par l'*o*-quinone **2.23** n'est pas favorisée, alors l'addition de dihalogénocatéchols **2.22** sur l'*o*-quinone **2.23** pourrait être envisagée (schéma 2.16). Lorsque la dibenzo-*p*-dioxine sera obtenue et son oxydation vers la bis *o*-quinone réussie, alors des essais d'additions de thiols devront être réalisés en s'assurant de la bonne régiosélectivité de l'addition. Idéalement, le méthanthiol (composé gazeux) ou l'éthanethiol devraient

être utilisés car des réactions de déalkylation de ces thioéthers sont connues.³⁷ Cependant, l'utilisation d'une autre source de soufre nucléophile est possible en autant qu'il soit possible de former le dithiol correspondant oxydable jusqu'au bis(acide sulfonique).

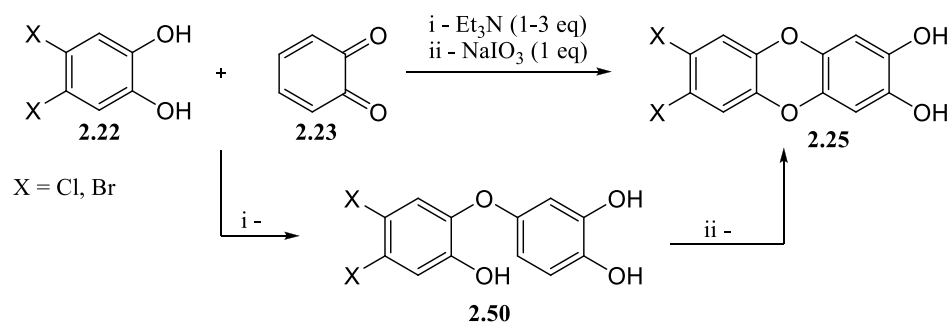


Schéma 2.16

CHAPITRE 3 : RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE DES AZOTURES ALLYLIQUES, VERS LA CONCEPTION D'INTERRUPTEURS MOLÉCULAIRES

3.1. Introduction

Toujours plus petit, toujours plus performant. Voilà ce qui semble alimenter l'engouement de notre société pour l'émergence des nanotechnologies. Mais, le développement de ce domaine nécessite de concevoir des nanomachines fonctionnelles, et la miniaturisation à l'échelle moléculaire des composantes électroniques est une aventure en soi. Les interrupteurs moléculaires sont probablement les dispositifs moléculaires les plus simples mais sont aussi à la base de l'élaboration de systèmes plus complexes. L'autre intérêt motivant les recherches dans ce domaine est la multitude d'applications qui peut en découler et ce, dans tous les secteurs : de l'informatique moléculaire à l'éradication du cancer en passant par les matériaux intelligents. L'imagination et l'ingéniosité des chercheurs semblent être les seules limites au potentiel de ces nanomachines. Ce dernier chapitre traite de l'étude de l'équilibre d'un système organique, candidat à la conception d'interrupteurs moléculaires.

3.1.1. Les interrupteurs moléculaires

« Un interrupteur moléculaire est une molécule qui existe dans deux différents états et peut basculer réversiblement d'un état à l'autre. » (Ben L. Feringa)

De manière générale, un interrupteur moléculaire est un matériau qui répond à certains changements dans son environnement. Cet interrupteur peut être une molécule unique, une macromolécule ou faire partie d'un édifice supramoléculaire. Certains assemblages de nanoparticules peuvent entrer dans cette catégorie également.³⁸ Selon leur utilisation et leur fonctionnement, il est possible de classer ces systèmes dans diverses catégories: les interrupteurs qui s'opposent ou non au passage d'un flux (pour un flux électrique, le système oscille alors d'un état isolant à un état semi-conducteur ou conducteur par exemple) ; les actionneurs qui transforment l'énergie reçue en énergie mécanique et qui sont à la base des moteurs moléculaires ; et les commutateurs qui permettent de choisir entre plusieurs états d'un système (par

exemple plusieurs états d'oxydations présentant des comportements magnétiques différents). À l'heure de la course vers l'informatique moléculaire, ces commutateurs sont des candidats de choix pour la conception de mémoires de stockage ultra-denses ou de portes logiques, car le système peut se trouver dans l'état 0 ou dans l'état 1 (certains systèmes multi niveaux peuvent également étendre les bits possibles à 2, 3, 4, etc.).³⁹

Le principe de ces systèmes est relativement simple : un stimulus externe (une modification dans son environnement) induit une modification structurale, électronique et/ou conformationnelle du matériau. Afin d'être exploitable, cette modification doit être mesurable ou détectable en fonction du contexte d'utilisation. Par exemple, au sein d'une machine moléculaire, cette modification n'a pas besoin d'être détectable directement mais doit avoir une influence sur le fonctionnement du dispositif. Certaines conditions doivent être respectées pour parler d'un interrupteur efficace. Premièrement, pour passer d'un état « fermé » (ou 0) vers un état « ouvert » (ou 1), la réponse au stimulus doit être suffisamment rapide pour le contexte d'utilisation. Ensuite, la modification induite doit être réversible, c'est-à-dire qu'une fois à l'état ouvert, le système doit être en mesure de retourner à l'état fermé. Ce retour à l'état précédent peut être engendré par un stimulus de même nature mais de valeur ou d'intensité différente (par exemple des longueurs d'onde différentes lorsque le stimulus est lumineux), ou alors par un stimulus différent (par exemple une activation par la lumière est une désactivation par chauffage). Il est important de comprendre qu'un système ne peut pas être qualifié d'interrupteur moléculaire s'il n'est pas réversible.

Le fonctionnement des interrupteurs moléculaires peut être illustré par un système très simple et très connu : les indicateurs de pH. Ces indicateurs colorés largement utilisés sont en réalité des interrupteurs moléculaires sensibles au pH. Par exemple la phénolphtaléine **3.1** en solution acide est incolore mais lorsque le pH du milieu augmente et dépasse la valeur de son pK_a ($pK_{In} = 9.4$), la solution prend une teinte rosée (figure 25). En milieu basique les phénols sont déprotonés et un des ions phénolates assiste le bris du lien carbone-oxygène de la lactone de la phénolphtaléine pour donner l'anion carboxylate phénolate **3.2**. Il y a donc une modification structurale en réponse au changement de pH (stimulus) qui se manifeste par un changement de coloration (détectable). De plus, si la solution basique est acidifiée, alors la coloration rosée disparaît car la phénolphtaléine basique **3.2** retourne sous sa forme neutre **3.1** : le système est donc également réversible.

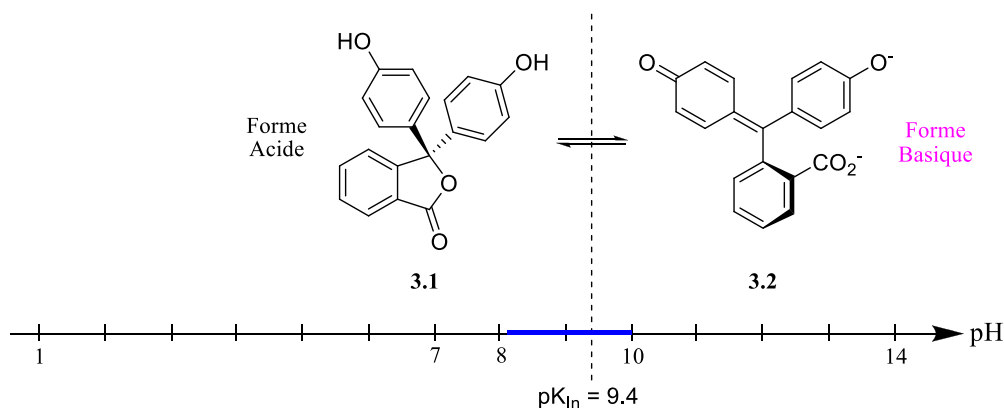


Figure 25. Équilibre acido-basique de la phénolphtaléine.

Comme c'est souvent le cas, l'Homme n'est pas le premier à exploiter les interrupteurs moléculaires. En effet, un grand nombre de processus biologiques font intervenir des machines moléculaires (ATP synthase par exemple) et certains d'entre eux reposent sur le principe des interrupteurs moléculaires.⁴⁰ Un des exemples les plus cités se trouve au fond de l'œil, dans les bâtonnets qui tapissent la rétine. Ces photorécepteurs contiennent une protéine, la rhodopsine, responsable de la sensibilité de l'œil à la lumière. Cette protéine est une machine complexe qui est mise en marche lorsqu'un photon est capté par le *cis*-rétinal **3.3** (figure 26), un résidu organique issu du β -carotène. Cet aldéhyde polyinsaturé joue un rôle majeur dans les mécanismes de la vision. L'isomérisation par la lumière visible du *cis*-rétinal **3.3** en *trans*-rétinal **3.4** (figure 26) déclenche une cascade de réactions enzymatiques dans la rhodopsine aboutissant à l'envoi d'une impulsion électrique vers le cerveau. Une fois le *trans*-rétinal formé, il est éliminé en dehors du bâtonnet où il est retransformé en *cis*-rétinal par une enzyme (isomérase) avant de reprendre part à un nouveau cycle de la vision au sein de la rhodopsine.⁴¹

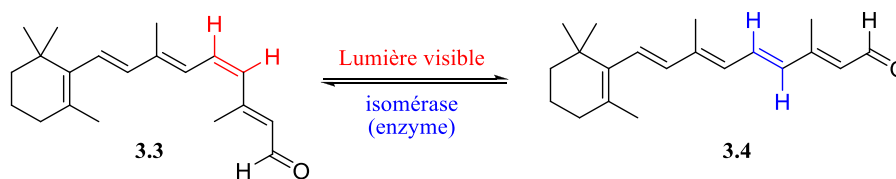


Figure 26. Isomérisation *cis/trans* du rétinol.

À l'heure actuelle, plusieurs types de systèmes sont à l'étude. Les plus populaires sont les interrupteurs moléculaires photochromiques qui sont activés par un stimulus lumineux, souvent des radiations UV. En plus du stimulus utilisé, on peut reconnaître plusieurs familles de systèmes d'interrupteurs chimiques se

différenciant par le genre de réaction chimique exploitées. Une famille très célèbre et très prometteuse est celle des azobenzènes qui, tout comme le rétinol ci-dessus, exploite l'isomérisation *cis* et *trans* d'une double liaison (figure 27).⁴² Les réactions photochimiques sont très étudiées, spécialement les électrocyclisations, dont les fulgides⁴³ et les spiropyranes ci-dessous sont des exemples.⁴⁴

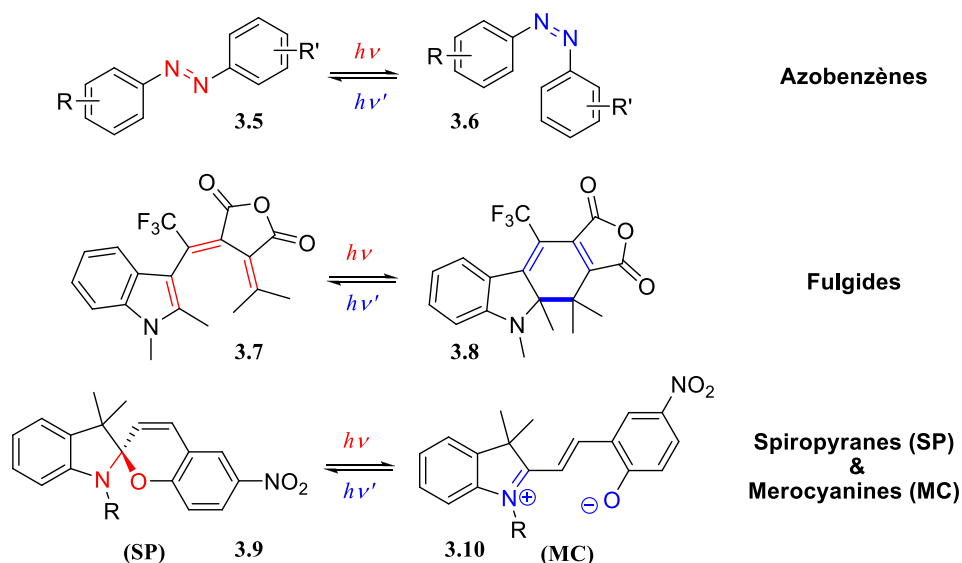


Figure 27. Quelques exemples d'interrupteurs moléculaires photochromiques.

Les trois systèmes cités ci-dessus sont tous formés de molécules uniques qui subissent une modification structurale (isomérisation ou formation/bris d'une liaison chimique), mais les interrupteurs moléculaires peuvent également résulter d'assemblages supramoléculaires qui subissent une modification topologique. Dans cette catégorie, on peut citer la famille des MIMAs (pour « mechanically interlocked molecular architectures ») dont les principaux représentants sont les caténanes et les rotaxanes (figure 28).



Figure 28. Représentation schématique des [2]caténanes et des [2]rotaxanes.

Ces systèmes ont la particularité de déclencher un mouvement de grande amplitude en consommant une énergie d'origine électrochimique ou photochimique. En ce sens, ils sont des candidats à fort potentiel pour la conception de moteurs moléculaires. Une utilisation comme interrupteur (commutateur) a été rapporté par le groupe du Pr Pierre Sauvage.⁴⁵ Le principe de fonctionnement est décrit ci-après (figure 29).

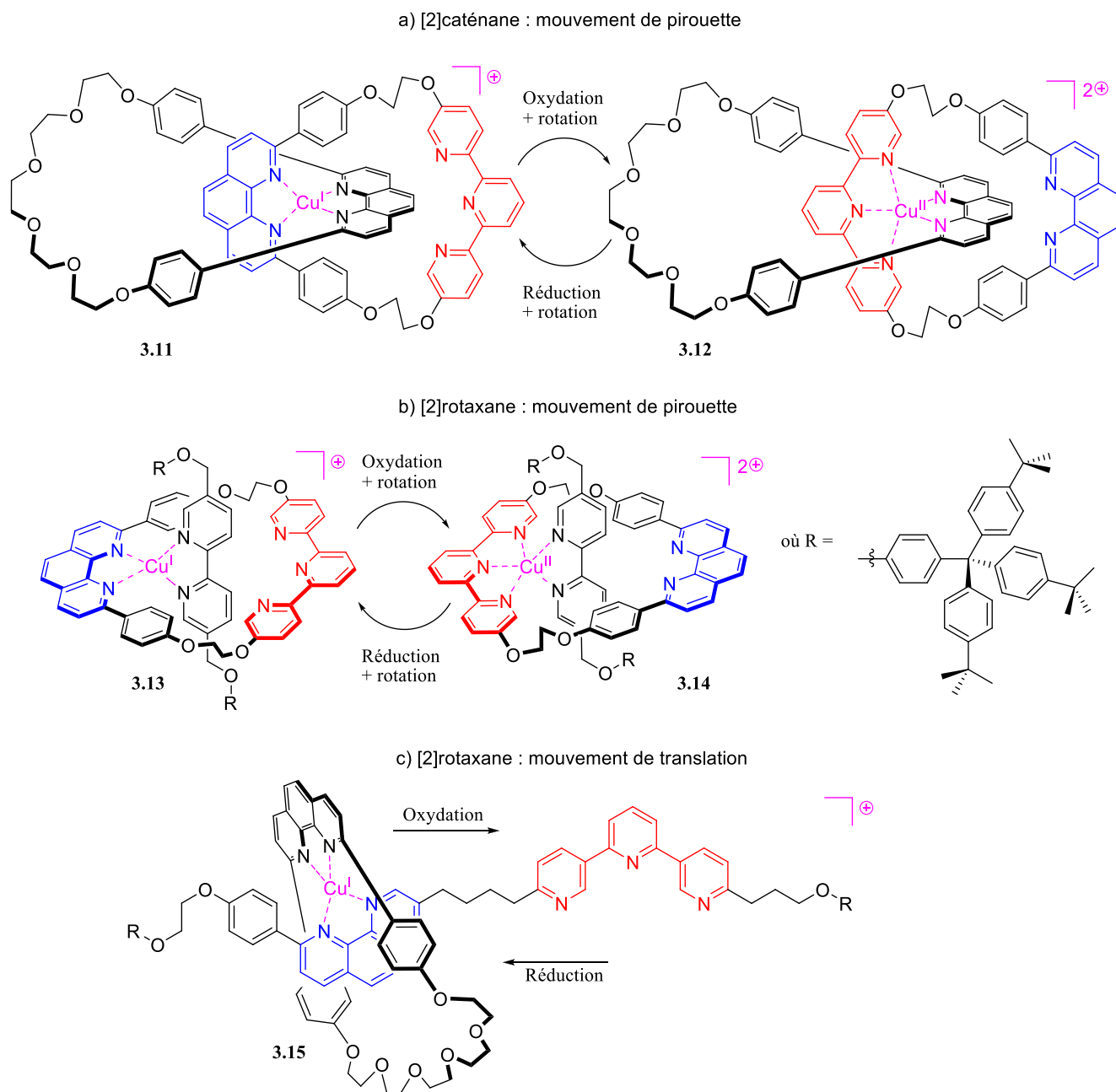


Figure 29. Assemblages supramoléculaires de [2]rotaxanes et de [2]caténanes avec Cu^+ et Cu^{2+} .

Dans les exemples présentés, les mouvements moléculaires sont activés par un stimulus électrochimique et reposent sur un système d'oxydoréduction réversible des ions cuivrique (Cu^{2+}) et cuivreux (Cu^+). La différence entre ces deux cations est le mode de coordination favorisé dans chaque cas. Autour de l'ion cuivreux, la géométrie est préférentiellement de type tétraédrique (complexe tétracoordonné), alors qu'une oxydation vers l'ion cuivrique mène à une géométrie préférentielle de type pyramide à base carré (complexe pentacoordonné).⁴⁶

Les machines moléculaires présentées ci-dessus sont toutes capables d'exister dans deux différents états (état 0 et état 1) et peuvent passer de l'un à l'autre réversiblement. En ce sens, elles sont toutes des *commutateurs moléculaires*. Certains comme les rotaxanes et les caténanes (ou encore les azobenzènes) peuvent développer un mouvement mécanique suffisamment important pour être considérés comme des *actionneurs moléculaires*. Les structures comme les fulgides ou les spiropyranes/mérocyanines peuvent laisser passer un courant électrique dans un état (état 1, circuit fermé, structure conjuguée) et s'opposer à son passage dans un autre état (état 0, circuit ouvert, structure déconjuguée), ce qui peut en faire des *interrupteurs moléculaires* à proprement parler.

Les interrupteurs et moteurs moléculaires sont des dispositifs en pleine émergence. Les détecteurs, les sondes moléculaires (médecine) et les matériaux intelligents sont tous autant d'applications possibles d'interrupteurs moléculaires. D'autres sont envisageables dans les domaines de l'électronique et l'informatique moléculaire et sont nourris par les retombés de la recherche dans l'ingénierie moléculaire.⁴⁷

3.1.2. Équilibre des azotures allyliques.

Les azotures organiques et inorganiques sont des composés explosifs et souvent toxiques (notamment les azotures métalliques). Leur rapide décomposition en diazote (gazeux) explique cette explosivité. Les coussins gonflables des voitures est probablement l'exemple d'application le plus connu de cette propriété des azotures (dans ce cas : l'azoture de sodium).⁴⁸

En chimie de synthèse, les azotures sont principalement utilisés pour fabriquer des hétérocycles, comme les 1,2,3-triazoles qui présentent un intérêt pharmaceutique. En effet les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués sont des isostères de la liaison peptidique et ont l'avantage de ne pas être sensible à la protéolyse.⁴⁹

Les azotures sont aussi utilisés comme nucléophiles dans la réaction de Mitsunobu afin d'introduire une fonction amine après réduction de l'azoture organique formé. C'est d'ailleurs cette stratégie qu'a employé Cédricx Godbout lors de sa maîtrise dans le groupe Spino (schéma 3.1).⁵⁰

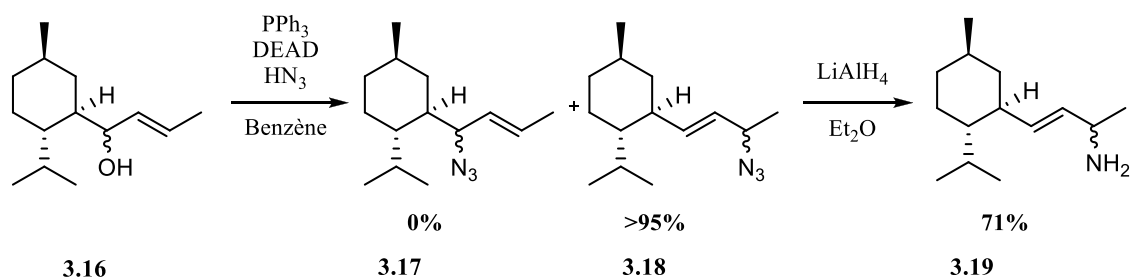


Schéma 3.1.

Cette réaction a cependant donné un résultat inattendu : plutôt que d'obtenir l'azoture allylique **3.17**, il a uniquement observé l'azoture allylique **3.18**. Il a ensuite été démontré que ce résultat ne provient pas d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ de la réaction de Mitsunobu mais d'un équilibre entre **3.17** et **3.18** entièrement déplacé vers **3.18**. Il semble que le volume stérique du fragment menthyle cause ce biais dans l'équilibre.

L'équilibre des azotures allyliques est connu depuis 1960. Le groupe du Pr Young a, le premier, étudié cet équilibre avec les composés **3.20** et **3.21** (figure 30).⁵¹ Dans les deux cas, le régioisomère majoritaire est celui dont la double liaison est la plus substituée (azoture primaire, **3.20b** et **3.21b**), c'est-à-dire les régioisomères les plus stables dans chacun des cas (double liaison stabilisée ici par hyper-conjugaison). Ces quatre régioisomères ont pu être fabriqués et stockés à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sans réarrangement important) avant d'être analysés par chromatographie en phase vapeur à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un équilibre très rapide a été observé à cette température, mais la vitesse de se réarrangement n'a, à notre connaissance, pas encore été mesurée.

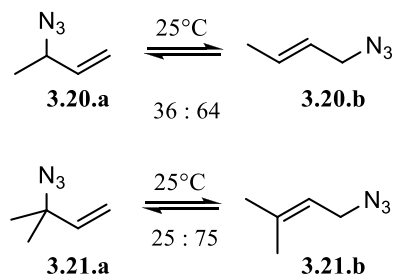


Figure 30. Équilibre des azotures allyliques de Gagneux, Windstein et Young.⁴⁹

Cette étude a également montré que le choix du solvant n'influence pas l'équilibre (ou alors de façon non significative), et aucune solvolysé n'a été observée même dans des solvants contenant majoritairement de l'eau. Pour expliquer ce réarrangement plusieurs mécanismes ont été proposés mais le plus accepté est un réarrangement sigmatropique [3,3], donc une réaction péricyclique faisant intervenir un état de transition cyclique (figure 31).⁵²

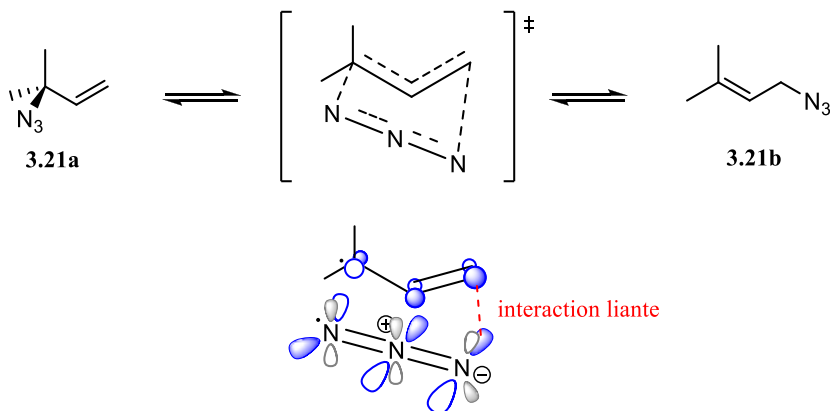


Figure 31. Mécanisme d'isomérisation des azotures allyliques.

Le réarrangement procède avec six électrons π , c'est donc un système $4n+2$ avec $n = 1$ (d'où le caractère aromatique). Lors des réarrangements sigmatropiques [3,3], on considère généralement un bris homolytique de la liaison σ ce qui fournit (virtuellement) deux radicaux. Les orbitales moléculaires à considérer dans ce cas sont alors les deux orbitales SOMO (pour « Singly Occupied Molecular Orbital ») à la place de l'orbital HOMO (pour « Highest Occupied Molecular Orbital »). D'après la théorie des orbitales moléculaires frontières, ce réarrangement est permis car les signes des lobes des orbitales SOMO (en bleu) sont les mêmes : le recouvrement des orbitales est constructif (interaction liante). Ces types de

réarrangement sont dits suprafacial-suprafacial car la migration se fait sur la même face pour chacun des systèmes (allyle et azoture) et le processus global est alors SUPRA.⁵³

À cause de cet équilibre, l'utilisation des azotures allyliques dans des stratégies de synthèse est compliquée, mais des exemples existent tout de même.⁵⁴ Souvent, l'utilisation du réarrangement des cyanates allyliques **3.25** est préférée à celle des azotures allyliques car, dans ce cas, il y a formation d'un isocyanate **3.26** comportant une double liaison carbone-oxygène, ce qui rend ce réarrangement irréversible (figure 32).⁵⁵ Les azotures et les cyanates allyliques se réarrangent de la même manière, à la différence que le réarrangement des azotures allyliques est réversible à température ambiante.

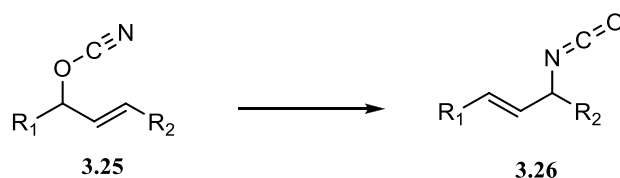


Figure 32. Réarrangement irréversible des cyanates allyliques.

Cédricx Godbout a d'abord fabriqué un azoture allylique dont l'équilibre est entièrement déplacé vers un seul des deux régioisomères (**3.18**, schéma 3.1). Mais lors de la transformation de l'alcool allylique **3.27** par une réaction de Mitsunobu (schéma 3.2), un mélange de deux azotures allyliques (**3.28** et **3.29**) a été obtenu. La proportion dans le mélange était de 12 : 1 en faveur du régioisomère conjugué **3.28**.

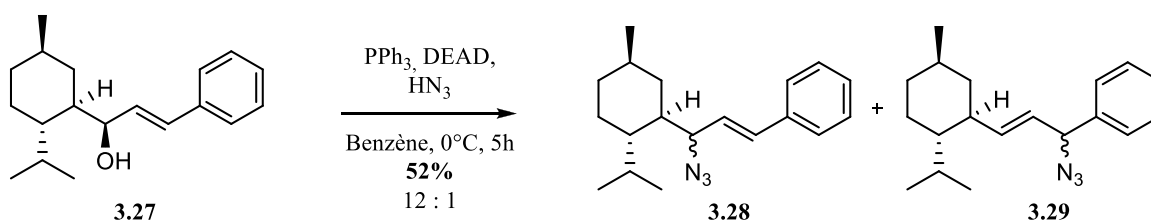


Schéma 3.2.

La proportion du régioisomère **3.29** est faible, ce qui s'explique par l'énergie requise pour déconjuguer la double liaison d'avec le groupement phényle. Comme mentionné précédemment, le noyau *p*-menthane offre un encombrement stérique qui est suffisant pour augmenter légèrement la proportion du régioisomère **3.29**. En principe, il est donc possible d'influencer le ratio thermodynamique des deux régioisomères d'un azoture allylique en fonction des substituants sur le système allylique.

3.1.3. Objectif du projet.

L'objectif à terme est de concevoir des interrupteurs moléculaires ayant des applications diverses (sonde chimique, commutateurs, etc.). Pour y parvenir, nous devons construire un système répondant aux exigences d'un interrupteur moléculaire, c'est-à-dire un système qui répond à un stimulus externe par un changement structural (ou conformationnel ou électronique) et de façon réversible.

Au vu des travaux effectués sur le réarrangement des azotures allyliques dans le laboratoire Spino, nous avons pensé que ces derniers sont des candidats potentiels à la conception d'un interrupteur moléculaire.⁵⁶ Pour parvenir à un système exploitable, nous devons tout d'abord être capables de contrôler l'équilibre des azotures allyliques, c'est-à-dire pouvoir passer d'un régioisomère à l'autre réversiblement en fonction des stimuli utilisés. Nous tenterons initialement de démontrer la faisabilité du contrôle de l'équilibre thermodynamique des azotures allyliques dans un système isolé et très simple.

L'idée initiale a été de fabriquer des séries d'azotures allyliques 1,3-disubstitués, d'un côté par un noyau **pyridine** (motif coordinant) et de l'autre côté par un groupement **alkyle**. La variation du groupement alkyle utilisé nous permet de modifier le volume d'encombrement stérique souhaité (schéma 3.3). Comme les résultats de Cédricx Godbout l'ont montré (schéma 3.2), la double liaison du système allylique devrait préférer être conjuguée avec la pyridine (régioisomère **3.30**), mais une faible quantité du régioisomère déconjugué **3.31** sera présent si le groupement alkyle est suffisamment encombrant.

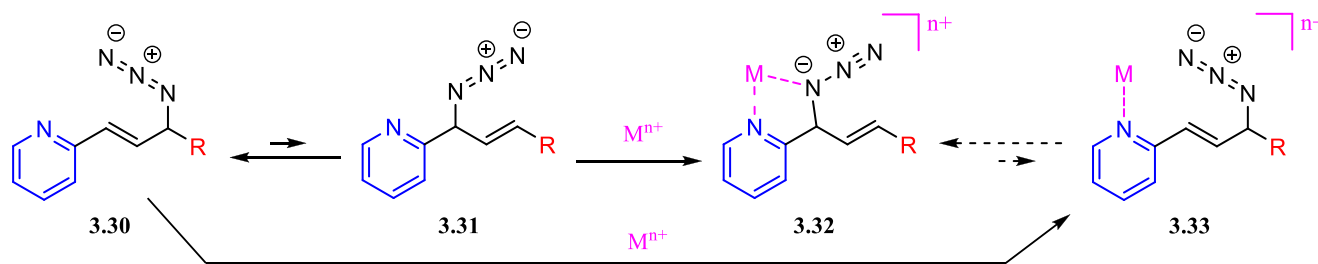


Schéma 3.3.

L'hypothèse derrière ces travaux est la possibilité de piéger le régioisomère déconjugué **3.31** sous la forme d'un complexe-pince **3.32** lors de l'ajout d'un cation métallique. Une fois complexé, le régioisomère déconjugué pourrait bénéficier de la stabilisation par effet chélate et le ratio

thermodynamique pourrait augmenter en faveur du complexe **3.32** comparé au complexe **3.33**. Dans ce cas, la présence d'un cation métallique (ou un gradient de concentration du cation métallique) favorisera la formation d'un régioisomère et l'absence de ce métal (élimination du cation par oxydo-réduction par exemple) favorisera la formation de l'autre isomère.

L'objectif principal de ce projet est d'**apporter la première preuve de concept** en montrant qu'il est possible de **contrôler réversiblement le ratio des azotures allyliques** dans le but d'éventuellement exploiter cet équilibre pour fabriquer des interrupteurs moléculaires. À plus long terme, une fois la première étape de la validation de ces systèmes franchie, nous aimerions introduire ces interrupteurs dans des polymères conducteurs ou alors les greffer à des photophores/chromophores par exemple. La présence d'un métal pourrait alors activer ou désactiver le système construit.

La figure 33 montre un exemple imaginé où l'interrupteur est intégré dans un circuit conducteur (en vert). Dans l'état 0, le circuit est fermé car le système allylique est conjugué entre la pyridine et la triple liaison, un courant peut donc circuler dans la boucle. En présence d'un métal, le système bascule vers l'état 1 dans lequel la double liaison du système allylique n'est plus conjuguée avec la pyridine, ce qui s'oppose au passage du courant (circuit ouvert).

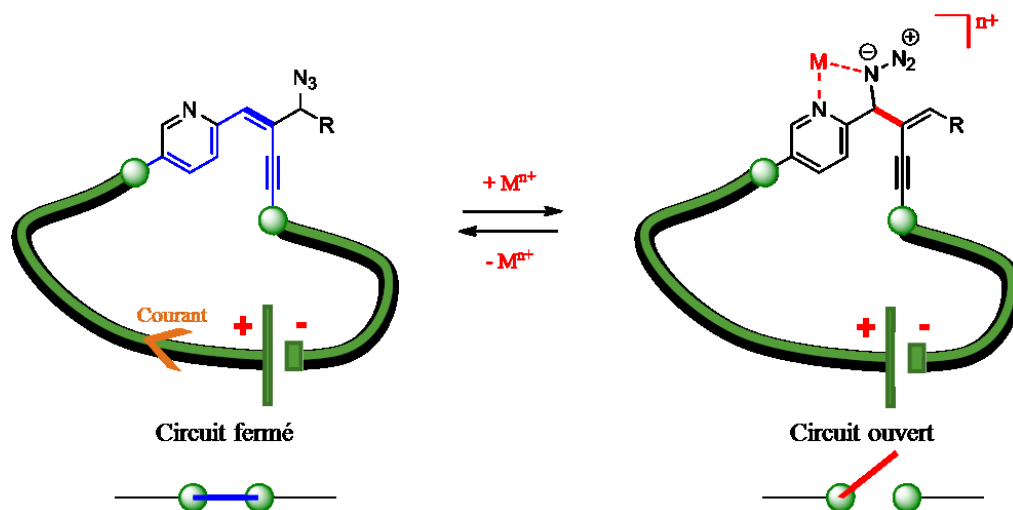


Figure 33. Système imaginé intégrant un interrupteur moléculaire basé sur un azoture allylique.

3.2. Résultats et discussion

Le travail présenté dans ce chapitre se divise en trois séries d'azotures : la première comprend les systèmes allyliques ayant un noyau pyridine toujours présent d'un côté du système allylique et de l'autre une chaîne alkyle variable ; la seconde série est similaire à la première, mais la chaîne alkyle est un noyau menthyle (*p*-menthane) ; la dernière série traite de systèmes allyliques comprenant deux résidus aromatiques.

La méthodologie qui a été employée est identique pour les trois séries : d'abord, la fabrication des différents azotures jugés intéressants, puis la mesure de la distribution des régioisomères de l'azoture libre correspondants à l'équilibre à température ambiante, et finalement un criblage de plusieurs cations métalliques afin d'observer une modification du ratio des deux régioisomères par RMN-¹H. Les cations ayant montré une modification intéressante du spectre RMN-¹H seront étudiés plus en détails et soumis à d'autres expériences. Dans un dernier temps, les résultats seront analysés et discutés avant de recommencer avec une nouvelle série.

3.2.1. Série pyridine-alkyle

L'objectif de cette première série a été d'accéder rapidement à des azotures allyliques qui serviront de point de départ au projet (figure 34).

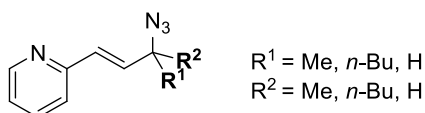


Figure 34. Azotures allyliques de 1^{ère} série.

3.2.1.1. Synthèse des azotures allyliques

Le schéma 3.4 présente la synthèse de tous les substrats de cette série. Afin que le groupement R^1 soit un méthyle, l'énone **3.35a**⁵⁷ a été fabriquée par une réaction d'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons avec un très bon rendement. Parallèlement, une réaction de Wittig a été utilisée pour obtenir l'énal **3.35b**⁵⁸ où le groupement R^1 est un hydrogène.

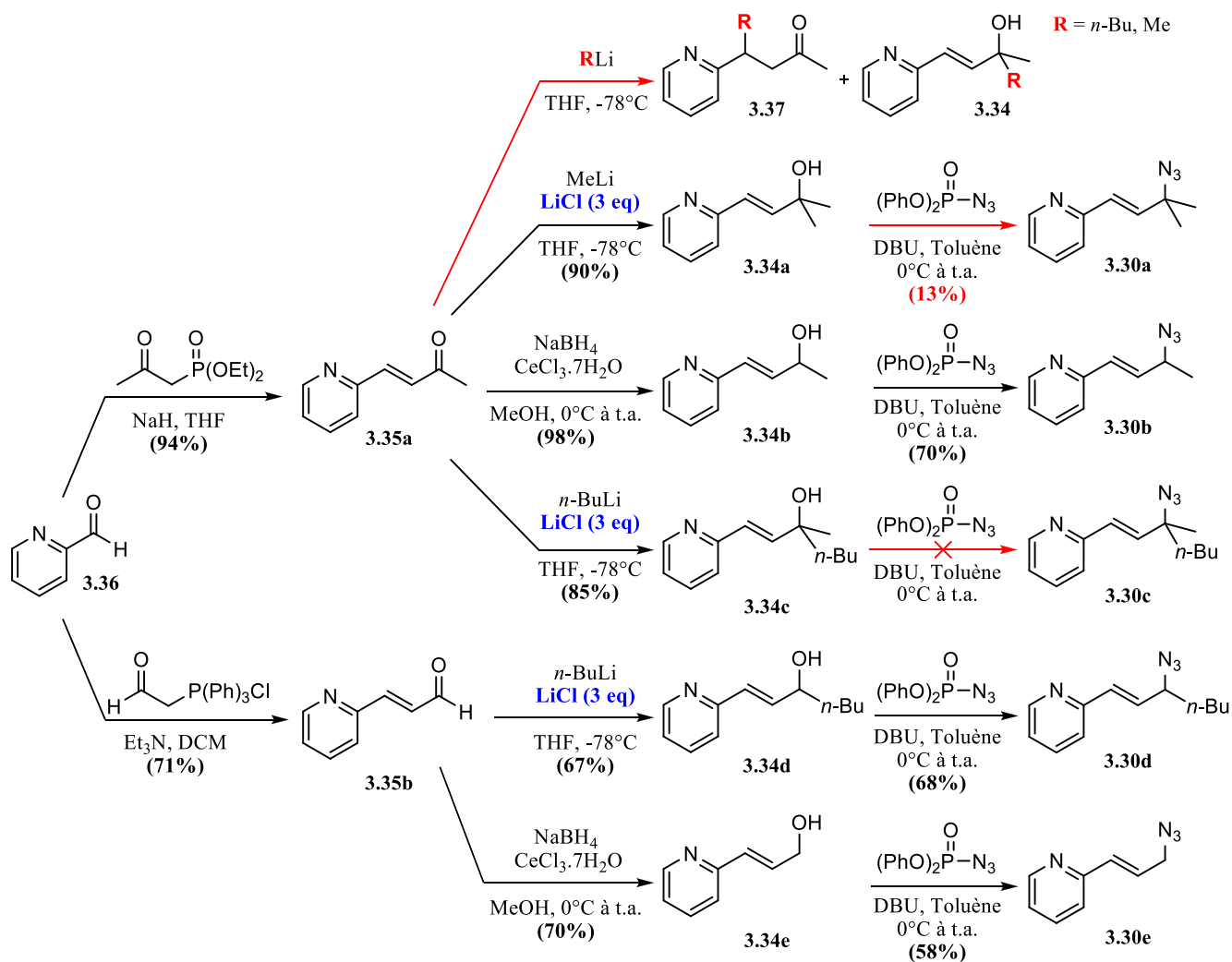


Schéma 3.4.

Les premiers essais d'alkylation du carbonyle ont été effectués sur l'énone **3.35a** avec du méthyllithium et du *n*-butyllithium. Dans les deux cas, un mélange d'isomères a été obtenu. L'alcool allylique **3.34a**, le

produit désiré correspondant au produit d'addition 1,2 de l'organolithien, est minoritaire. Le produit majoritaire est le produit d'addition 1,4, c'est à dire la cétone **3.37** ($R = Me$)⁵⁹. Le meilleur ratio obtenu entre les deux isomères a été d'environ de 1 : 1. Il est connu que les organolithiens (réactifs plutôt durs) favorisent les produits d'addition 1,2 sur les cétones α,β -insaturées car le carbone **2** est plus dur que le carbone **4**.⁶⁰ Or, dans le cas de ce premier essai, la présence de la pyridine peut expliquer le résultat obtenu (figure 35). Nous supposons que l'azote de la pyridine coordonne le lithium de l'organométallique pour le maintenir proche de la double liaison, favorisant ainsi une addition en position **4**.

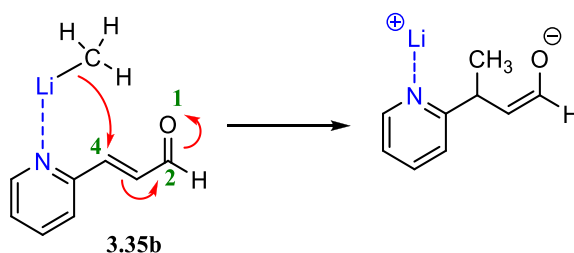


Figure 35. Mécanisme d'addition 1,4.

Afin de favoriser l'addition en position **2**, un excès de cations lithium a été ajouté au le milieu réactionnel dans le but de saturer l'azote de la pyridine, ce qui diminue la coordination de cet azote avec le lithium de l'organométallique. Trois équivalents de chlorure de lithium ont été ajoutés avant l'addition de l'organolithien et uniquement le produit d'addition 1,2 **3.34a** fut formé.

La réduction du carbonyle de l'énone **3.35a** et de l'énal **3.35b** a été faite dans les conditions de Luche afin de prévenir l'addition d'un anion hydrure en position **4**, ce qui a fourni les alcools allyliques désirés **3.34b** et **3.34e** avec de bons rendements. Ces derniers ont ensuite été traités avec de l'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) dans les conditions de réaction de Mitsunobu et ont conduit aux azotures allyliques **3.30**⁶¹. Cependant, l'alcool tertiaire **3.34c** n'a pas mené à l'azoture allylique **3.30c** correspondant car, lors de la réaction de Mitsunobu, la substitution du groupement phosphate passe par un mécanisme de type S_N2 , très limité dans ce cas-ci par l'encombrement stérique autour du site électrophile (figure 36). L'azoture allylique **3.30a** a été formé dans une petite proportion (au mieux 13% a été isolé), ce qui indiquerait que la substitution du phosphate pourrait en partie passer par un mécanisme de type S_N2' . Ce dernier mécanisme a l'avantage de présenter un site réactionnel avec moins de gêne

stérique mais demande un coût énergétique pour la déconjugaison de la double liaison avec la pyridine, absente dans le mécanisme S_N2 .

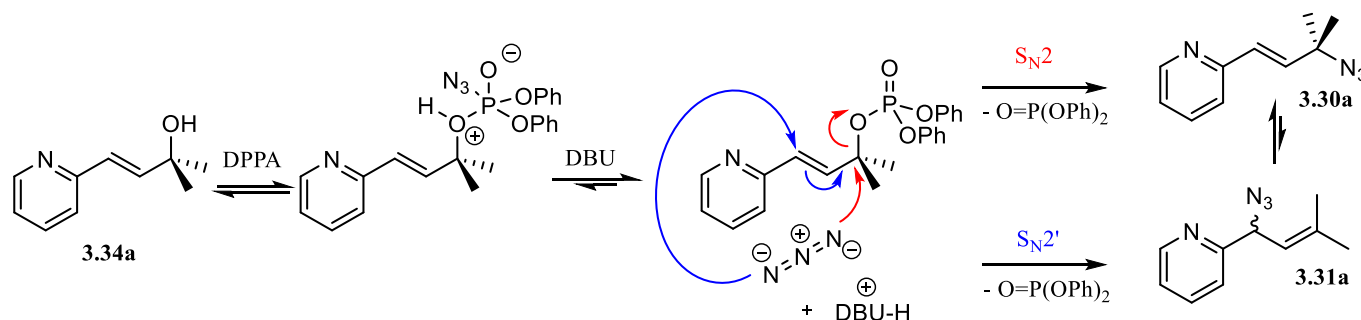


Figure 36. Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

Le mécanisme pourrait aussi s'avérer être de type S_N1 , c'est-à-dire passant par la formation d'un carbocation. Il est vrai que les mécanismes S_N1 sont parfois observés dans les réactions de Mitsunobu pour des systèmes benzyliques uniquement, mais jamais pour des systèmes allyliques.⁶² Or, tous les substrats présentés dans ce mémoire sont des systèmes de type « alcools benzyliques vinylogues » capables de très bien stabiliser des carbocations et ainsi permettre le mécanisme S_N1 .

Le principal défaut de cette stratégie de synthèse (schéma 3.4) est la limite imposée par la réaction de Mitsunobu pour la synthèse d'alcools secondaires, car elle est plus difficile pour les alcools tertiaires. Elle restreint donc notre étude aux azotures allyliques secondaires. Cependant, ce premier travail de synthèse a rapidement fourni quatre azotures allyliques et nous a permis de débiter l'étude du contrôle de leur équilibre.

3.2.1.2. Équilibre des azotures allyliques libres.

La mesure du ratio à l'équilibre a été effectuée par RMN-¹H car il est facile d'identifier les hydrogènes H_a et H_c et déterminer lequel est vinylique (figure 37). Les quatre azotures allyliques de cette série (**3.30a,b,d,e**) présentent le même ratio de régioisomères à l'équilibre. Le spectre RMN-¹H de chaque échantillon montre la présence d'un seul des deux régioisomères (figure 37), soit l'azoture allylique dont la double liaison est conjuguée avec la pyridine **3.30**. En effet, dans le cas du régioisomère non conjugué **3.31**, les hydrogènes vinyliques (H_b et H_c) devraient être plus blindés que lorsqu'ils sont conjugués.

L'hydrogène H_a au pied de l'azoture devrait, lui, être plus déblindé. Or la zone du spectre RMN où ces signaux sont attendus est dénuée de signaux. L'équilibre est donc très fortement déplacé vers la forme conjuguée de l'azoture allylique.

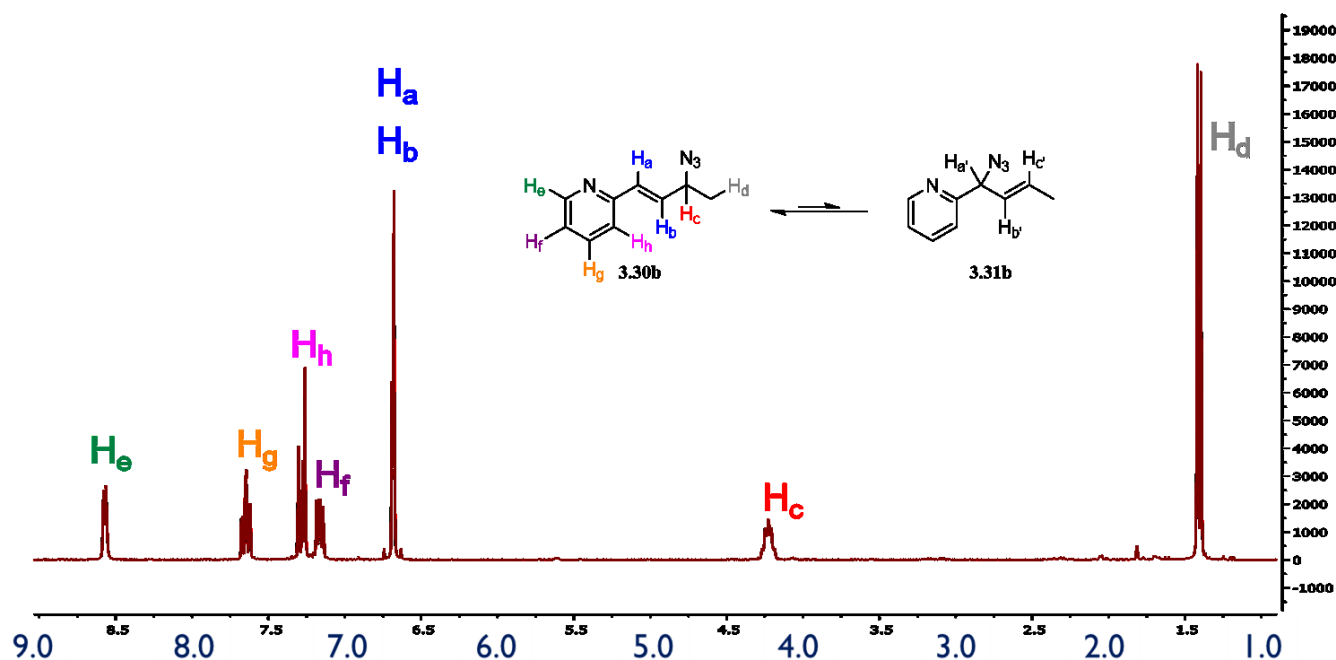


Figure 37. Spectre RMN- ^1H de l'azoture allyliques **3.30b** libre (dans CDCl_3).

L'azoture allylique *gem*-diméthyle **3.30a** aurait été un très bon candidat pour la suite de l'étude, mais sa synthèse s'est avérée moins facile et moins efficace que celle des trois autres azotures. Puisque l'azoture **3.30a** est moins accessible et que l'azoture **3.30b** se prépare facilement et de façon efficace, nous avons décidé d'utiliser **3.30b** pour la suite de l'étude sur cette série.

3.2.1.3. Test avec des cations

La modification du ratio en régioisomères lors de l'ajout d'un cation métallique a été mesuré par RMN. Ces expériences RMN ont été effectuées dans le méthanol deutéré et à température ambiante, à moins d'avis contraire. Avant de débiter le criblage des cations métalliques, une première expérience a été faite avec le cation le plus simple : un proton provenant d'un acide de Brønsted-Lowry.

L'acide camphoresulfonique (CSA) a été choisi pour ce test car il est soluble dans le méthanol et ses signaux n'interfèrent pas avec ceux de l'azoture. Le méthanol est un choix justifié par sa capacité à solubiliser un grand nombre d'espèces organiques et aussi beaucoup de composés ioniques et inorganiques. L'expérience a été réalisée à quatre concentrations différentes (de CSA) pour s'assurer d'éliminer d'éventuelles ambiguïtés sur le dédoublement probable de certains signaux. La figure 38 présente le résultat de ces expériences. Pour plus de clarté, seule les zones d'intérêt sont montrées dans les spectres suivants.

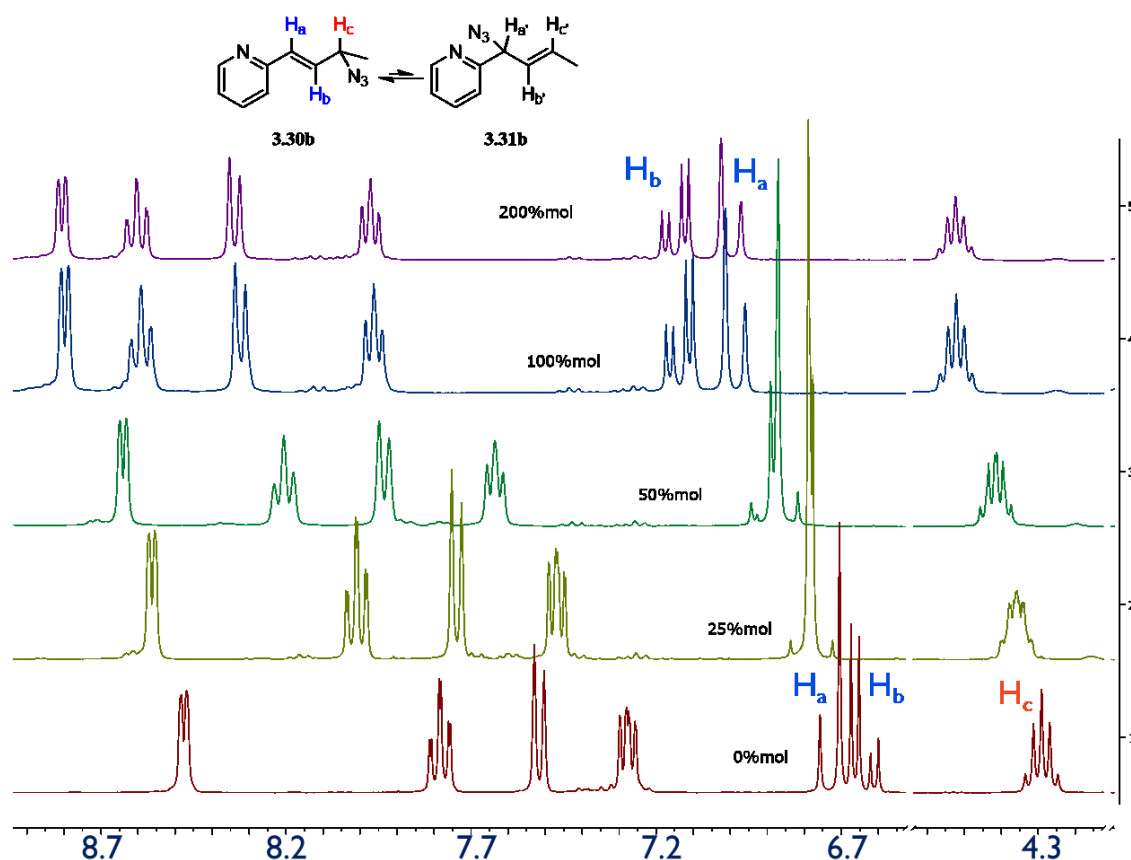


Figure 38. Azoture **3.30b** à différentes concentrations de CSA (H^+).

Tout d'abord, tous les spectres RMN- ^1H montrent un seul jeu de signaux. On aurait pu s'attendre à voir deux jeux de signaux : l'un pour la pyridine libre et l'autre pour la pyridine protonée. Ce résultat est dû à l'échange trop rapide des protons entre les pyridines.

La seconde observation à faire est la constance de l'allure générale des spectres, ce qui démontre que la protonation de la pyridine ne déplace pas la position l'équilibre entre les azotures allyliques isomériques dans ce système. En effet, la présence du signal de H_c dans chaque spectre indique que l'isomère **3.30b** est le seul présent dans tous les cas. On remarque tout de même un changement significatif des déplacements chimiques des hydrogènes H_a et H_b , mais il est clair que le signal vinylique de H_c est absent dans tous les spectres.

Après le proton, le meilleur candidat pour poursuivre les tests nous a semblé être l'ion cuivrique (Cu^{2+}) car le cuivre est un métal reconnu pour être azaphile. La formation d'un chélate de cuivre pourrait ainsi être favorable. Cependant, l'ion cuivrique est un cation de configuration électronique « d^9 » et forme généralement des complexes de géométrie carrée plane. Ces complexes possèdent donc un électron non apparié et sont paramagnétiques. Malheureusement, les composés paramagnétiques interfèrent avec le champ magnétique de la RMN et rendent le spectre difficilement exploitable, comme présenté sur la figure 39. Néanmoins, aucune évidence d'un changement dans l'équilibre des deux isomères **3.30b** et **3.31b** n'est apparue.

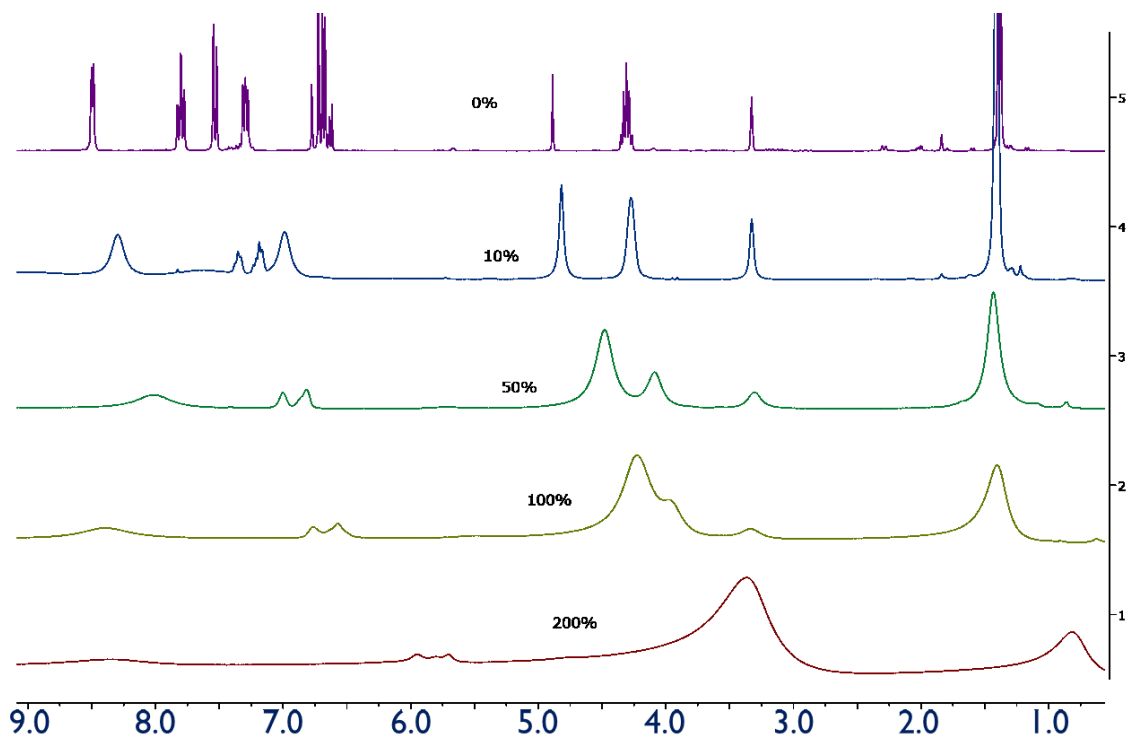


Figure 39. Azoture allylique **3.30b** à différentes concentrations de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$.

Dans le but de trouver rapidement des cations métalliques ayant une influence sur l'équilibre, plusieurs sels métalliques ont été testés. Ces essais de criblages ont été effectués à une charge molaire de 100% et en solution dans le méthanol deutéré à température ambiante. Le tableau 3.1 présente les résultats obtenus pour les sels qui se sont montrés suffisamment solubles pour permettre le test.

Tableau 3.1. : Résultats RMN-¹H du criblage.

Entrée	Sel métallique	Observation
1	BF ₃ •OEt ₂	Signaux déblindés
2	SbCl ₃	Signaux déblindés
3	Sc(OTf) ₃	Signaux déblindés
4	AgNO ₃	Changement dans l'allure du spectre
5	AgOTf	Changement dans l'allure du spectre
6	CaCl ₂	Aucun effet
7	MgCl ₂	Aucun effet
8	BaI ₂	Aucun effet
9	Ce(NO ₃) ₃	Aucun effet
10	InCl ₃	Aucun effet
11	ZnCl ₂	Aucun effet
12	Zn(OTf) ₂	Aucun effet
13	CrCl ₂	Aucun effet ^(a)
14	BiCl ₃	Aucun effet

a) Signaux larges dû au paramagnétisme du sel métallique.

Les résultats les plus encourageants ont été donnés par les acides de Lewis BF₃, SbCl₃ et Sc(OTf)₃ (entrées 1 à 3 du tableau 3.1) qui ne sont pas dissociés dans le milieu et par les sels d'argent (entrées 4 et 5) qui eux sont dissociés en cation et anion. Les entrées 1 à 5 sont soulignées en vert. Le BF₃, le SbCl₃ et Sc(OTf)₃ n'ont pas influencé les proportions des azotures allyliques (régioisomère conjugué **3.30b** majoritaire) mais tous les signaux sont déblindés comme avec le test avec l'acide de Brønsted-Lowry. Ils agissent tout simplement comme acides de Lewis. Il est bien connu que Sc(OTf)₃ agit comme acide de

Lewis comme BF_3 et SbCl_3 . L'essai avec $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ est montré en exemple sur la figure 40.⁶³ L'ajout du nitrate d'argent et du triflate d'argent a modifié l'allure du spectre RMN- ^1H (figure 40) dû à la complexation avec le cation Ag^+ . Les signaux des hydrogènes vinyliques sont mieux séparés et indiquent qu'un seul régioisomère est présent. Les signaux des hydrogènes aromatiques sont légèrement plus déblindés mais avec une allure différente de celle observée dans le cas de l'acide Brønsted-Lowry. Cependant le signal de l'hydrogène H_c à $\delta = 4.25$ n'a pas changé.

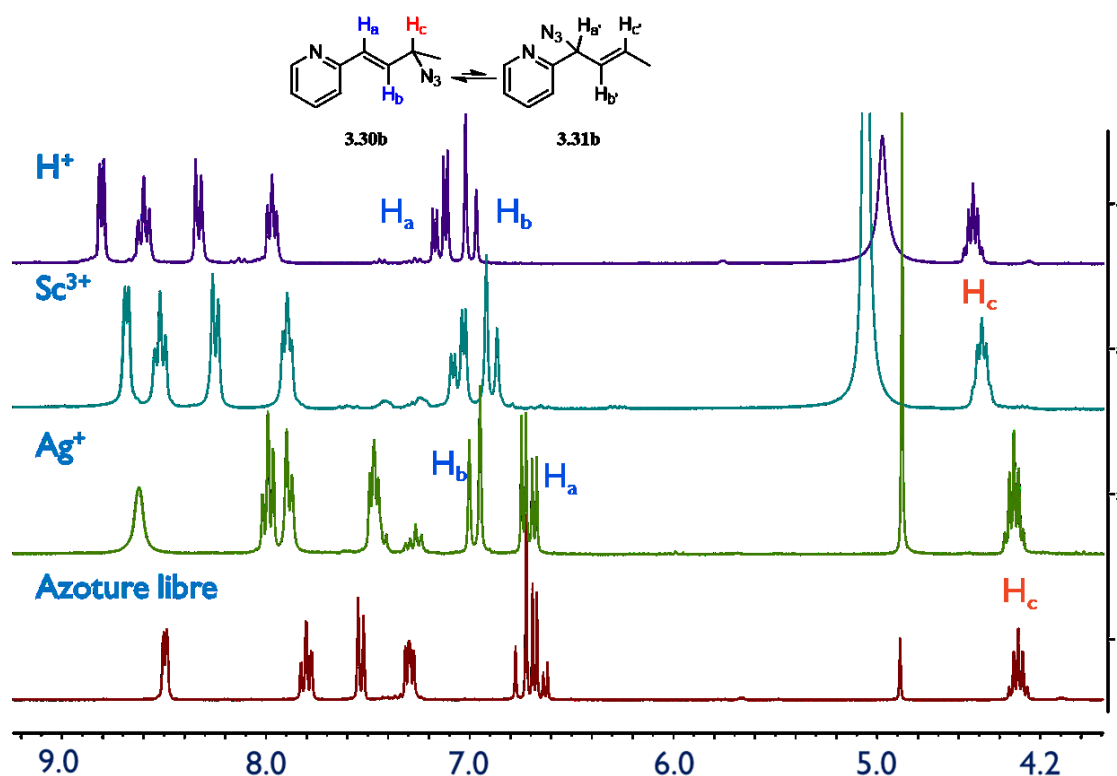


Figure 40. Illustration des deux types de résultats du criblage

Plusieurs cations de sels dissociés n'ont eu aucune influence sur l'allure du spectre RMN- ^1H (entrées 6 à 13).⁶⁴ En effet le spectre de l'azoture libre et le spectre de l'azoture en présence du sel métallique sont exactement superposables dans ces cas. Ces résultats sont intéressants car ces sels métalliques peuvent potentiellement être ajoutés au système sans le perturber, dans le but plus tard de faire des métathèses de contre-ion ou des partenaires de systèmes rédox, par exemple. BiCl_3 , qui n'est pas dissocié dans le milieu, n'a lui aussi aucune influence sur le spectre RMN- ^1H . Ceci signifie que BiCl_3 n'agit pas comme acide de

Lewis alors que $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ est bien connu pour agir comme acide de Lewis.⁶⁵ Ceci est sans doute dû au fait que OTf est beaucoup plus électroattracteur que Cl.

Aucun changement dans l'équilibre n'a été remarqué avec l'ion $^{24}\text{Cr}^{2+}$ (entrée 13), mais le paramagnétisme de ce cation produit un élargissement des signaux RMN pouvant fausser le résultat. Le cas du $^{83}\text{Bi}^{3+}$ est différent (entrée 14) : le spectre RMN- ^1H obtenu était brouillé dû au précipité formé lorsque le trichlorure de Bi^{3+} est mélangé à l'azoture allylique. Cependant, aucune évidence d'un changement dans l'équilibre entre les isomères n'a été observée.

Ces premiers essais ont été infructueux et, afin de se rassurer sur l'existence réelle de l'équilibre, nous avons entrepris de fabriquer l'autre régioisomère, soit l'azoture allylique déconjugué **3.31b**. Pour ce faire la stratégie de synthèse a été inversée : au lieu d'ajouter un organolithien sur l'énalpyridine **3.35b**, c'est la 2-lithiopyridine (préparé *in situ* à partir de la 2-bromopyridine **3.39**) qui a été additionnée au crotonaldéhyde **3.40** afin de fournir l'alcool allylique **3.41a**⁶⁶ dont la double liaison est non conjuguée (schéma 3.5).

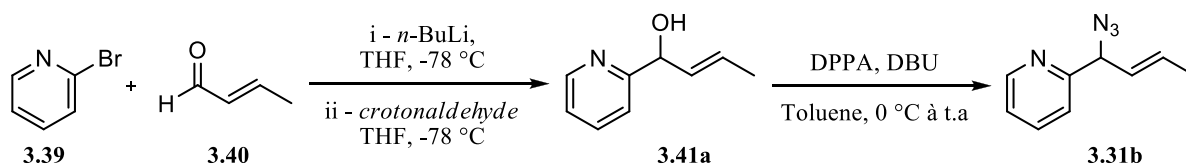


Schéma 3.5.

Suite à la réaction de Mitsunobu, et en supposant que la substitution du phosphate par l'anion azoture passe par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ et qu'il y a bel et bien un équilibre entre les azotures allyliques, c'est l'azoture allylique **3.30b** qui devrait être isolé. Si au contraire, il n'y a pas de réarrangement, ce sera le régioisomère conjugué **3.31b** qui sera obtenu.

Un seul azoture allylique a été obtenu à l'issue de la réaction de Mitsunobu sur l'alcool **3.41a**, il s'agissait du régioisomère conjugué **3.30b**. L'allure et les déplacements chimiques des signaux RMN- ^1H de l'azoture non conjugué **3.31b** auraient dû être semblables à ceux de l'alcool allylique **3.41a**, donc avec des signaux vinyliques plus blindés (par rapport à **3.30b**) car la double liaison n'est pas conjuguée dans la pyridine (figure 41).

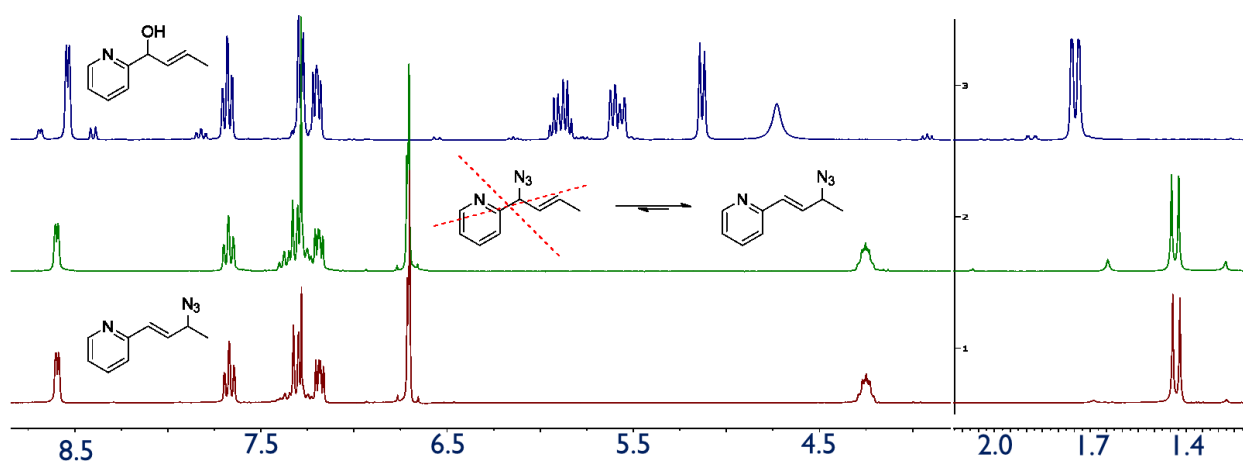


Figure 41. Résultat de la réaction de Mitsunobu sur alcool allylique **3.41a**.

Ce résultat constitue est une preuve supplémentaire de l'existence à température ambiante de l'équilibre du réarrangement sigmatropique. Il n'est pas impossible que la réaction de Mitsunobu passe par un mécanisme de type S_N2' mais ce type de réaction est connu pour emprunter un mécanisme S_N2 dans la vaste majorité des cas. Une seconde possibilité implique un mécanisme de type S_N2 suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3] vers un régioisomère plus stable (**3.30b**), lequel n'est pas nécessairement réversible. Une coexistence de ces deux hypothèses est bien entendu possible. Mais étant donné que l'équilibre des azotures allyliques a déjà été observé et étudié sur d'autres systèmes, il n'est pas faux de considérer ces systèmes comme des équilibres très fortement déplacés vers le régioisomère conjugué (**3.30**).

En conclusion de cette première série d'azotures allyliques testés, il ressort que les métaux choisis ne sont pas favorable à une chélation par la pyridine et l'azoture, et que les groupements alkyles choisis ne sont pas suffisamment encombrants stériquement pour aider la déconjugaison de la double liaison. Dans tous les cas, l'équilibre est totalement déplacé vers le régioisomère conjugué **3.30**.

3.2.2. Système pyridine-menthyle

Afin d'aider la formation du régioisomère non conjugué, nous avons entrepris de fabriquer un système comportant un groupement alkyle stériquement plus encombrant. Nous avons choisi d'étudier le système pyridine-menthyle **3.30f** - **3.31f** pour les raisons expliquées ci-dessous (figure 42).

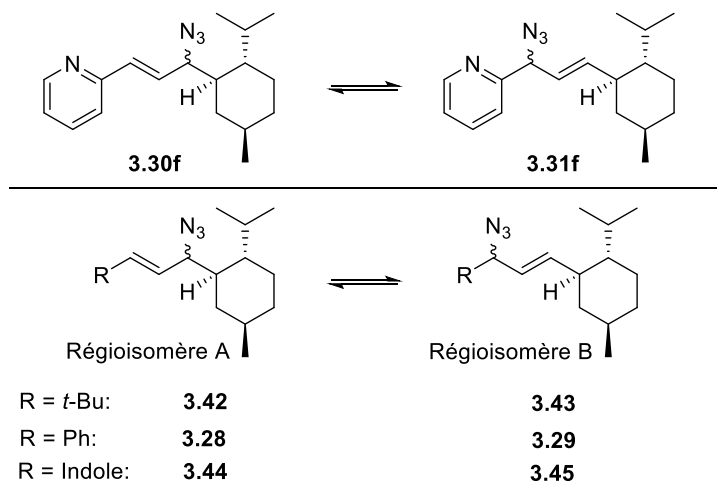
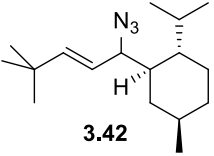
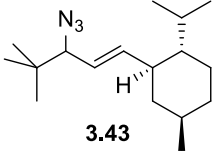
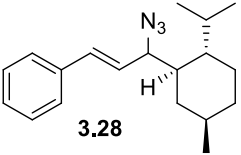
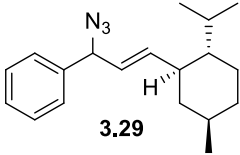
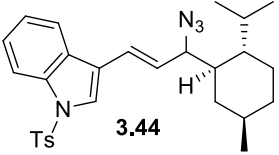
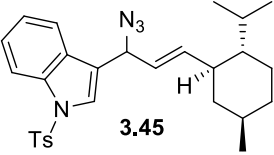


Figure 42. Azotures allyliques comportant un fragment menthyle.

En effet, des expériences effectuées dans le groupe du professeur Spino ont démontré que le fragment menthyle (figure 42 et tableau 3.2), très volumineux, biaisait l'équilibre entre les azotures allyliques isomériques A et B en faveur de l'isomère B, même dans le cas où R est un *t*-butyle (composé **3.42**, tableau 3.2, entrée 1).

Tableau 3.2. Résultats antérieurs

Entrée	Régioisomère A	Régioisomère B	ratio régioisomérique A : B
1 (a)	 3.42	 3.43	2 : 98
2 (b)	 3.28	 3.29	94 : 6
3 (a)	 3.44	 3.45	>98 : 2

a) Résultats de David Gagnon. b) Résultats de Cédricx Godbout et Sophie Lauzon.

Dans le cas où R est un phényle (entrée 2), une proportion non négligeable (c.a. 6%) de l'isomère **3.29** était visible dans le spectre RMN-¹H. Ce phénomène est légèrement moins prononcé avec le groupement indole (entrée 3). Qualitativement, le caractère aromatique d'un indole est inférieur à celui d'un phényle, ce qui explique une meilleure conjugaison de la double liaison avec l'indole et donc un ratio légèrement plus prononcé pour l'isomère **3.44**. Nous avons donc pensé que l'équilibre entre ce type d'azotures allyliques serait plus facile à influencer que celui entre les isomères de la précédente série.

3.2.2.1. Synthèse des azotures

La préparation de l'azoture allylique **3.30f** a été plus laborieuse que la préparation des composés de la première série. Trois voies de synthèse (A, B et C) ont été explorées avant d'obtenir le produit désiré à l'aide de la stratégie D. Ces quatre stratégies emploient une réaction de Mitsunobu sur un alcool allylique afin de fournir l'azoture allylique **3.30f** ou son régioisomère **3.31f**.

La stratégie A (schéma 3.6) reprend l'idée utilisée dans la synthèse des azotures de la première série : l'addition d'un organolithien sur un énal. L'énal **3.46** a été préparé à partir du *para*-menthane-3-carboxaldéhyde (ou menthylaldéhyde, **3.47**)⁶⁷ à l'aide d'une réaction de Wittig. Cependant, cette réaction n'a jamais permis d'obtenir l'énal **3.46** désiré, même après plusieurs jours de réaction. Cette voie de synthèse a alors été e au profit de la voie B.

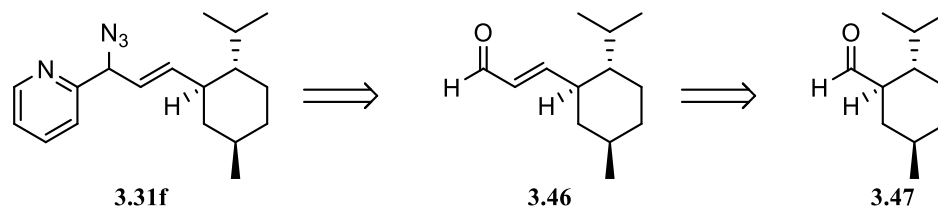


Schéma 3.6. Rétrosynthèse A

Dans l'approche B (schéma 3.7), l'idée d'ajouter un organolithien sur un énal est toujours présente, mais cette fois le squelette *p*-menthane devait être introduit par l'organolithien **3.49**. Cet organolithien **3.49** provient de l'halogénure de menthyle correspondant. Plusieurs tentatives pour préparer **3.49** ont été menées, dont un échange halogène-lithium avec du *t*-butyllithium et une insertion oxydante de lithium métallique dans le lien carbone-halogène, mais aucune méthode n'a fourni le produit attendu (**3.34f**).

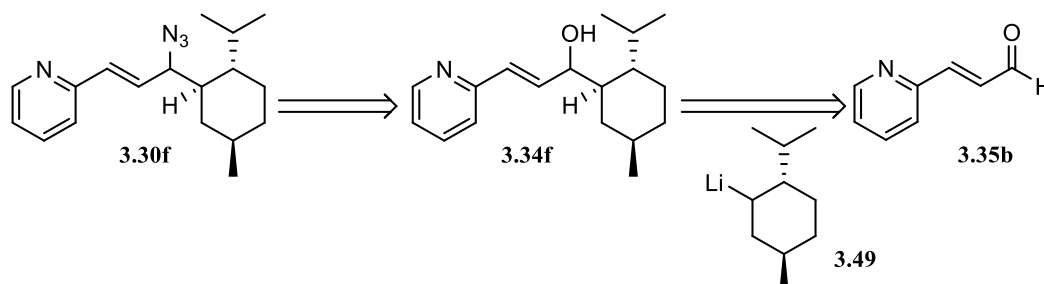


Schéma 3.7. Rétrosynthèse B

La troisième stratégie imaginée diffère des autres par la fabrication d'un alcool allylique *cis* (**Z-3.34f**) et non *trans* (schéma 3.8). La géométrie *trans* de la double liaison devrait être retrouvée à la suite du réarrangement sigmatropique [3,3] de l'azoture allylique.⁶⁸ Une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **3.36** a facilement fourni l'halogénure vinylique **3.50**. Cet halogénure a permis de produire *in situ* l'organolithien correspondant pour l'addition sur le menthylaldéhyde **3.47** vers l'alcool allylique *cis* **Z-3.34f**.

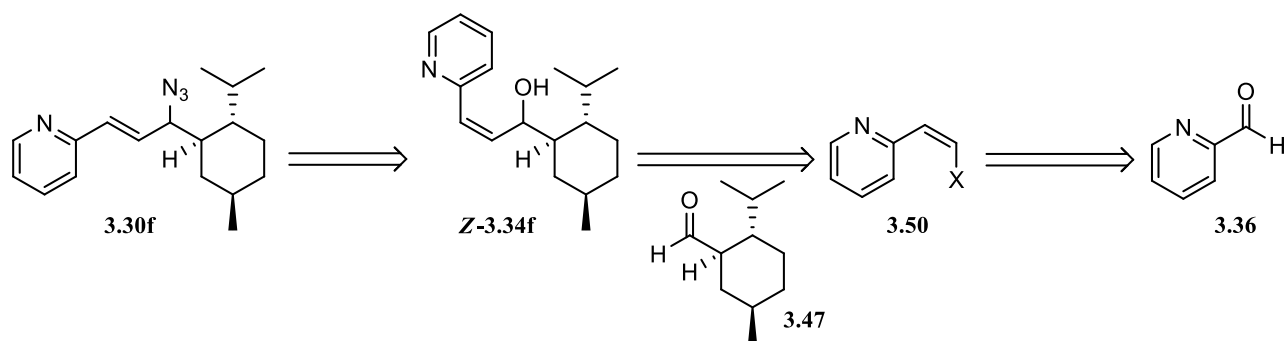


Schéma 3.8. Rétrosynthèse C

Après la réaction, aucune trace d'un alcool allylique n'a été retrouvée. Un mélange complexe a été obtenu, mais il a été possible d'en retirer une grande quantité de l'alcyne **3.51** ainsi que le menthylaldéhyde **3.47** de départ (figure 43). De la même manière que la pyridine favorise les additions 1,4 des organolithiens, nous pensons que l'azote coordonne le lithium du *n*-butyllithium, permettant à celui-ci d'éliminer l'iodure. Cette étape conduit à la formation d'un alcyne terminal (**3.51**), qui est l'espèce la plus acide du milieu réactionnel. La grande majorité du *n*-butyllithium restant va ainsi réagir avec l'alcyne **3.51**.

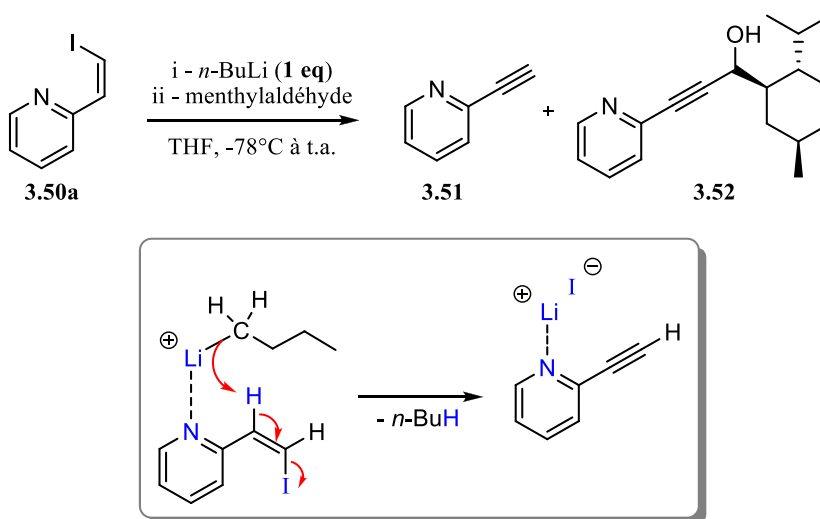


Figure 43. Mécanisme de formation de l'alcyne **3.51**

Un autre composé ressemblant par RMN-¹H et RMN-¹³C (excepté l'absence d'hydrogène vinylique) à l'alcool allylique **3.34f** a été obtenu en très faible quantité et s'est avéré être l'alcool propargylique **3.52**, issu de l'addition de l'alcynyllithium sur le menthylaldéhyde (**3.47**). Une réduction ultérieure de ce

produit avec du Red-Al® a donnée l'alcool allylique désiré (**3.34f**), ce qui confirme la formation de l'alcool propargylique **3.52** dans la réaction précédente.

À la lumière de ce résultat, nous avons élaboré une nouvelle approche pour préparer l'alcool allylique **3.34f**. Dans cette approche (D), nous avons volontairement fabriqué l'alcool propargylique **3.51**, afin de le réduire vers l'alcool allylique **3.34f** correspondant (schéma 3.9).

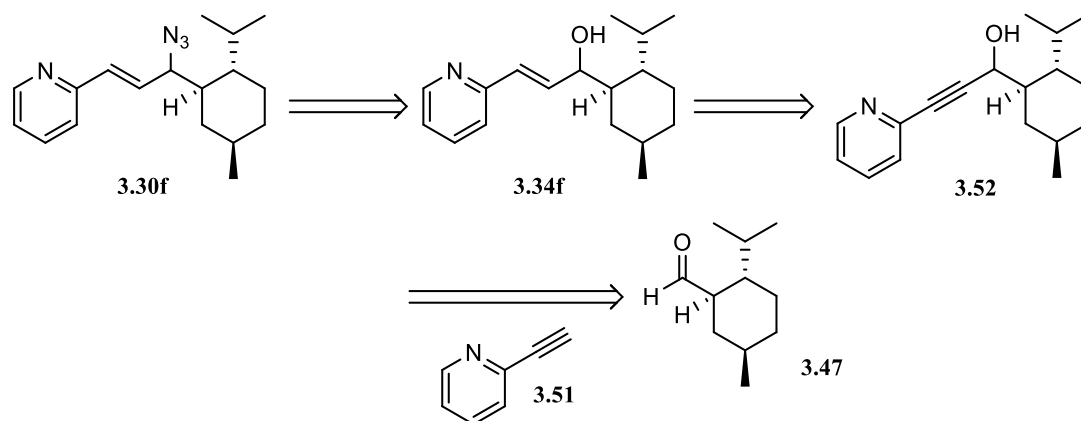


Schéma 3.9. Rétrosynthèse D

Comme montré plus haut, l'azote de la pyridine favorise la formation d'un alcyne à partir d'un halogénure vinylique. Il a donc été entrepris de fabriquer l'alcyne **3.51** dans le but d'additionner l'anion correspondant sur le menthylaldéhyde.

Le groupe de Yuji Mori a décrit une méthode douce pour produire des alcynes à partir de bromures vinyliques en utilisant du fluorure de tétra-*n*-butylammonium mouillé.⁶⁹ Les auteurs ont montré que les β -bromostyrène de géométrie *Z* sont de bons substrats pour cette réaction (comparé à une double liaison de géométrie *E*). Ils font intervenir l'état de transition **ET-3.1** (schéma 3.10) impliquant une élimination *anti*. Plusieurs exemples sur des substrats aromatiques ont été rapportés, mais aucun d'entre eux ne comportait un noyau pyridine. Toutefois, cette réaction a bien fonctionné sur le composé **3.50b**.

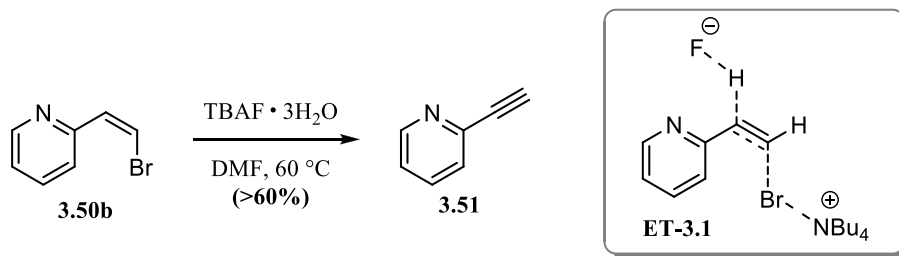


Schéma 3.10.

Cette méthode offre plusieurs avantages en comparaison à celles nécessitant l'utilisation de bases plus fortes (inutilisables en milieu aqueux), dont la possibilité d'effectuer la réaction dans des conditions humides et en l'absence de résidu métallique. Le faible rendement obtenu dans notre cas est attribué à la volatilité de l'alcyne **3.51** formé, perdu lors de l'évaporation du DMF utilisé comme solvant.

Pour contourner ce problème, une autre méthode permettant de produire l'alcyne *in situ* a été utilisée. Cette dernière a nécessité de fabriquer le composé *gem*-dibromé **3.54**⁷⁰, lequel a été obtenu par une réaction de Corey-Fuchs à partir de la 2-pyridinecarboxaldéhyde (**3.47**) avec un rendement quantitatif. Afin de prévenir les réactions indésirables lors de la formation de l'anion alcynure et de son addition sur le menthylaldéhyde, des conditions modifiées de la réaction de Corey-Fuchs ont été utilisées afin de conserver le milieu réactionnel à -78 °C (schéma 3.11).⁷¹ L'utilisation de ces conditions a permis de préparer l'alcool propargylique **3.52** avec un excellent rendement et sans produits secondaires. À cette étape le squelette carboné du système ciblé était enfin installé, il ne restait plus qu'à transformer l'alcool propargylique **3.52** en azoture allylique **3.30f** via l'alcool allylique **3.34f**.

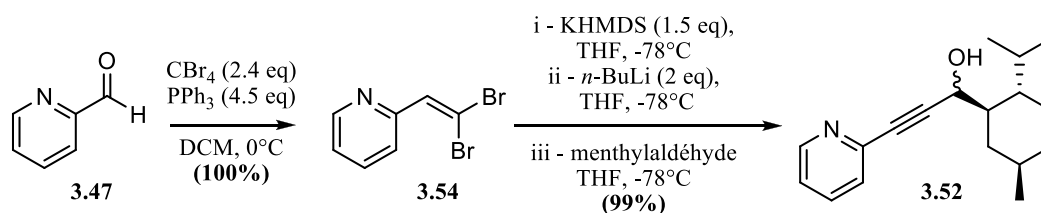


Schéma 3.11.

Les hydrures d'aluminium sont des réactifs efficaces et très sélectifs pour réduire les alcools propargyliques en alcools allyliques de géométrie *trans*. Le bis(2-méthoxyéthoxy)aluminate de sodium (**3.55** ou Red-Al®) est un hydruire d'aluminium facile à manipuler et son contre-ion (un cation sodium)

est piégé entre deux chaînes méthoxyéthoxyle, ce qui permet d'éviter la formation d'une double liaison de géométrie *cis* (Figure 44).⁷²

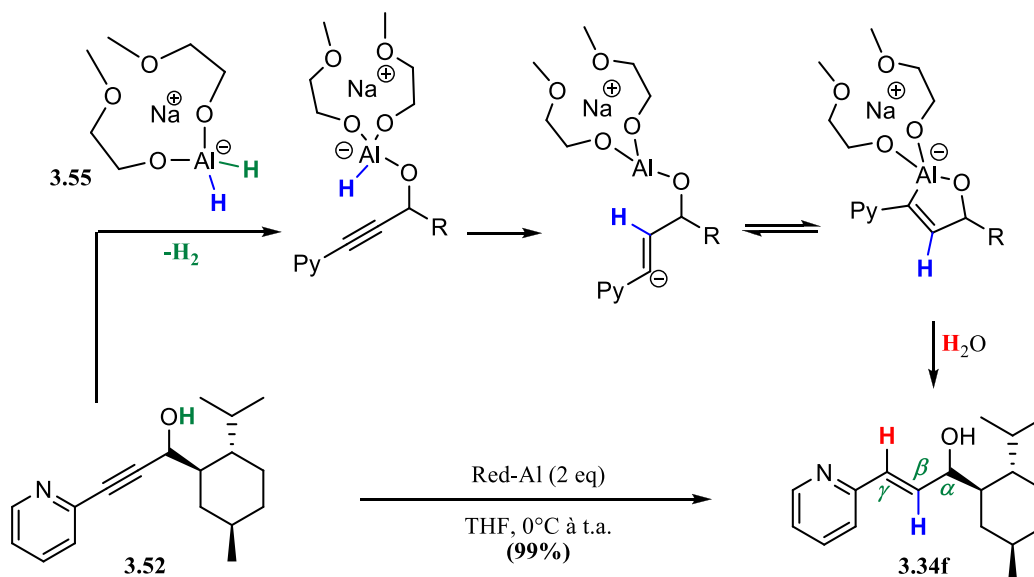


Figure 44. Réduction de l'alcool propargylique par le Red-Al.

Un des intérêts d'utiliser cette réaction dans le but de réduire la triple liaison est la régiosélectivité de l'addition de l'anion hydrure. En effet, ces systèmes favorisent majoritairement une addition en position β (hydrogène bleu) de l'alcool propargylique par rapport à une addition en position γ . Une deutération de l'alcool allylique sur la position γ (portant l'hydrogène rouge) au moment de la protolyse est également possible, en utilisant de l'eau lourde. La réduction de l'alcool propargylique **3.52** a ainsi permis de préparer l'alcool allylique **3.34f** facilement et avec un excellent rendement tout en fournissant parallèlement une version deutérée de ce composé (alcool allylique **d1-3.34f**, non montré dans le schéma, où le H en rouge = D).

Avec l'alcool allylique **3.34f** en main, il nous suffisait ensuite d'effectuer la réaction de Mitsunobu afin d'obtenir l'azoture allylique **3.30f** désiré (c.f. schéma 3.12). Nous avons commencé par traiter **3.34f** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour préparer les azotures allyliques **3.30a,b,d,e**, c'est-à-dire avec l'azodiphénylphosphoryle (DPPA) en présence de DBU. Mais, il s'est rapidement avéré que ces conditions ne sont pas adaptées à notre substrat, car aucune des tentatives n'a fourni l'azoture allylique **3.30f**. Afin d'éviter d'avoir à travailler avec de l'acide hydrazoïque (HN_3), un composé explosif, volatil

et toxique, nous avons préparé une solution de ce dernier dans le benzène, connue pour être relativement plus stables.⁷³ Ces solutions sont fabriquées par protonation de l'azoture de sodium par l'acide sulfurique directement dans du benzène. La solution obtenue doit être titrée par une base (hydroxyde de sodium, par exemple) afin d'en connaître la concentration et donc la quantité d'acide hydrazoïque disponible (une procédure détaillée est décrite dans la partie expérimentale). L'alcool allylique **3.34f** a été traité dans des conditions classiques de la réaction de Mitsunobu. Dans ces conditions, l'azoture allylique **3.30f** a été obtenu avec un rendement de 74%.

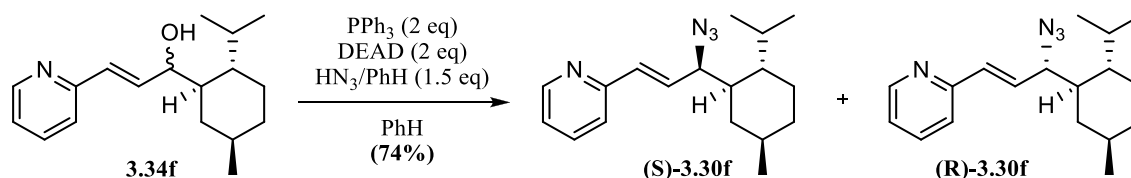


Schéma 3.12.

À la différence des azotures de la première série, la chiralité du noyau *p*-menthane conduit à un mélange 1 : 1 des deux diastéréoisomères (*S*)-**3.30f** et (*R*)-**3.30f**, issu du mélange de deux diastéréoisomères de l'alcool allylique **3.34f** de départ par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$. Il se pourrait toutefois qu'un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ opère en partie, tel que démontré par Cédric Godbout (schéma 3.5). Effectuer la réaction de Corey-Fuchs dans des conditions diastéréosélective ou séparer les deux diastéréoisomères de l'alcool propargylique **3.52** ou bien de l'alcool allylique **3.34f** permettrait d'obtenir un azoture allylique diastéréosélectivement enrichi après la réaction de Mitsunobu. Nous avons décidé de ne pas nous préoccuper du mélange des deux azotures lors des premiers tests, et un enrichissement diastéréoisomérique sera envisagé si le mélange présente des problèmes (sur la clarté des spectres RMN notamment).

3.2.2.2. Équilibre des azotures allyliques libres

Le spectre RMN- ^1H des azotures allyliques **3.30f-3.31f** ressemble aux spectres des azotures de la première série, les déplacements chimiques des hydrogènes étant similaires. Mais la principale différence est qu'avec ce composé, un autre jeu de signaux est visible désormais sur le spectre RMN- ^1H entre $\delta = 5.00\text{-}5.80$ ppm (encerclés en jaune sur la figure 45) et ce même après purifications ainsi que sur plusieurs essais différents.

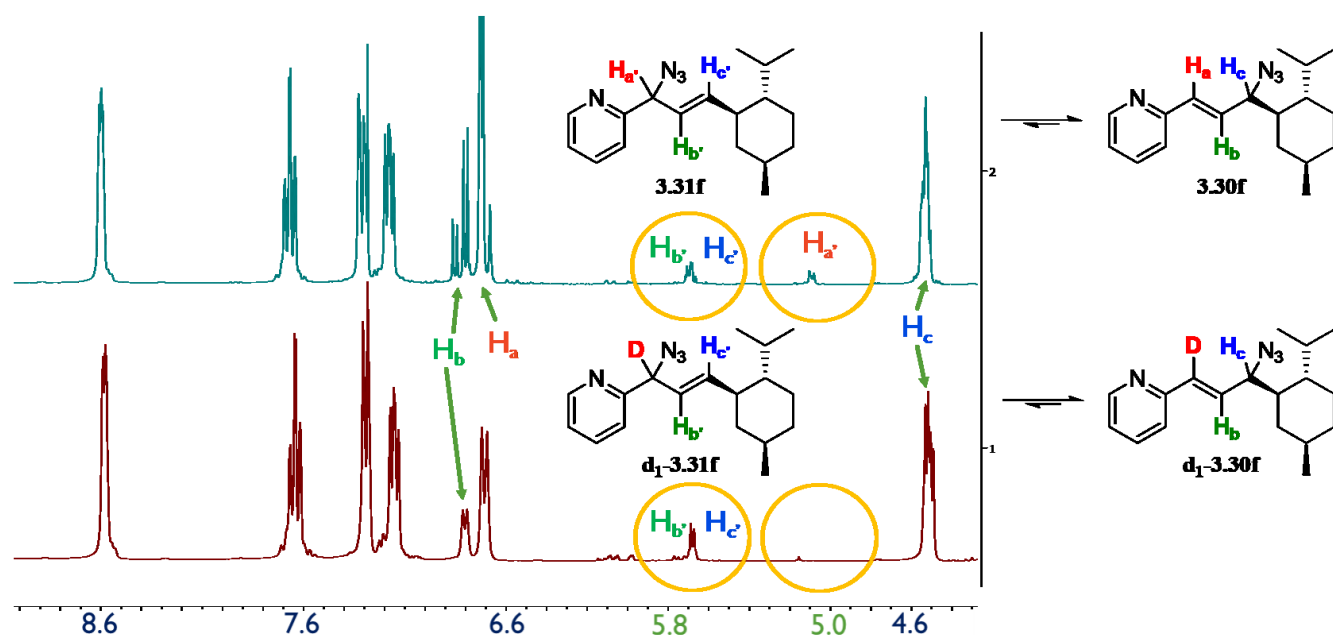


Figure 45 Azotures allyliques libres

De plus, ces nouveaux signaux se trouvent à des déplacements chimiques pouvant correspondre au régioisomère déconjugué **3.31f** : un signal plus blindé pour les hydrogènes vinyliques (car double lien non conjugué) et plus déblindé pour l'hydrogène allylique (double lien conjugué à la pyridine). L'intégration relative de ces deux signaux donne deux hydrogènes pour le signal le plus déblindé et un hydrogène pour l'autre. Ces informations laissent penser qu'il pourrait s'agir de l'azoture déconjugué **3.31f** dont la structure est dessinée sur le spectre RMN- ^1H , le reste des signaux de ce composé peuvent être cachés sous les signaux des hydrogènes aromatiques et aliphatiques. Pour apporter un indice supplémentaire, nous avons préparé la version deutérée de l'azoture allylique (**d1-3.30f**). Ce dernier présente des signaux simplifiés entre 6.6 et 6.75, correspondant à la disparition du signal de **Ha** et la

simplification du signal de H_b (rappelons la présence de diastéréoisomères). De même, le spectre de **d1-3.31f** ne présente aucun signal à $\delta = 5.09$ ppm, ce qui indique la présence du deutérium à cette position (H_a). Le signal à 5.69 est simplifié (H_b et H_c), corroborant cette assignation.

En conclusion, ces premières expériences RMN- 1H ont montré la présence des deux régioisomères de l'azoture allyliques **3.30f** et **3.31f** avec un ratio relatif de 1 : 15 (soit 6% d'azoture non conjugué **3.31f** par rapport à l'azoture conjugué **3.30f**). Ce résultat est similaire à la mesure du ratio des régioisomères **3.28** et **3.29** (schéma 3.2) qui était de 1 : 16 (6% également).⁷⁴

3.2.2.3. Criblage des cations métalliques

Le choix des cations métalliques essayés a été inspiré par les résultats de la première série. C'est donc en priorité l'ion argent (Ag^+) qui a été choisi, et également le cation Sc^{3+} ayant montré un rôle d'acide de Lewis. L'effet des acides de Lewis BF_3 et $BiCl_3$ a également été étudié. Deux sels métalliques qui n'ont eu aucun effet sur les spectres de la première série ont également été testés (Zn^{2+} et Ca^{2+}). Les spectres RMN ont été à nouveau enregistrés dans le méthanol deutéré (O-H vers $\delta = 4.8-4.9$ ppm), à une charge molaire de 100% (du cation par rapport à l'azoture) et à température ambiante (figure 46).

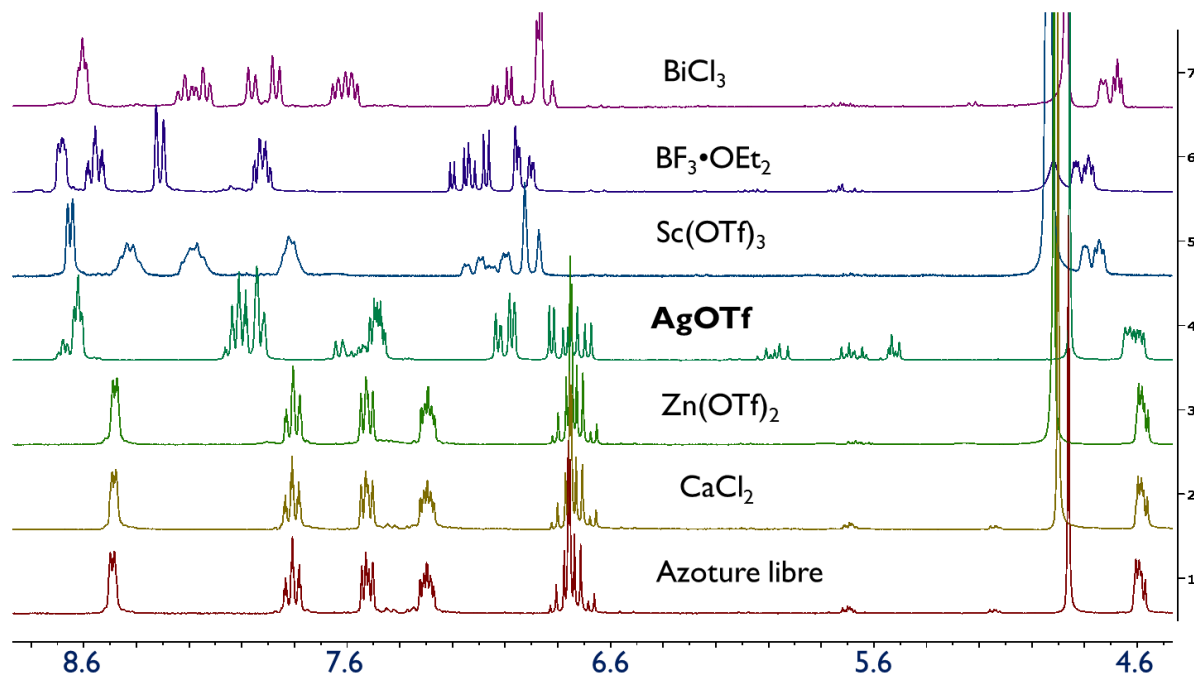


Figure 46. Essais de quelques métaux sur les azotures allyliques **3.30f-3.31f**

Cette fois-ci le précipité formé avec BiCl_3 lors de son mélange avec l'azoture a été éliminé et le spectre enregistré ensuite n'est plus brouillé. Il agit comme acide de Lewis, comme le BF_3 et le cation Sc^{3+} . Tout comme dans la première série, les cations calcium (Ca^{2+}) et zinc (Zn^{2+}) n'ont eu aucun effet sur l'allure du spectre RMN- ^1H de l'azoture allylique. Le spectre RMN- ^1H enregistré lors du test fait avec le triflate d'argent montre un nouveau jeu de signaux dans la zone ($\delta = 5.40\text{-}6.20$ ppm) où se situeraient les signaux des hydrogènes du régioisomère non conjugué **3.31f**. La suite de l'étude est focalisée sur l'ion argent (Ag^+) et l'interprétation de ces nouveaux signaux, mais les résultats laissent penser qu'il s'agit du complexe **3.32f** (schéma 3.13). La position du cation métallique est spéculative car les modes de coordination peuvent varier d'un métal à l'autre.

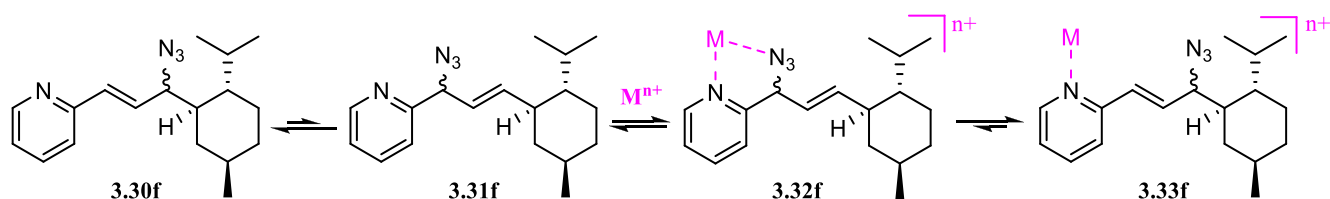


Schéma 3.13.

3.2.2.4. Tests faits avec l'ion argent (Ag^+)

Les essais préliminaires ont à nouveau montré que l'ion argent a une influence sur les spectres RMN des azotures allyliques **3.30f** et **3.31f**. L'objectif premier été de s'assurer que les nouveaux signaux observés correspondent au régioisomère de l'azoture non conjugué complexé au cation Ag^+ (**3.32f**).

La source d'argent utilisée est du triflate d'argent, mais pour être certain que le phénomène observé n'est pas dû à l'anion triflate, deux autres expériences RMN- ^1H ont été effectuées : l'une avec du nitrate d'argent et la seconde avec du tétrafluoroborate d'argent. Les spectres RMN- ^1H enregistrés avec les trois sels d'argent différents sont identiques : c'est donc bien l'ion argent qui est responsable de cet effet.

La figure 47 montre un agrandissement de la zone du spectre où se trouvent les signaux pouvant correspondre au régioisomère non conjugué. Le premier effet de l'argent sur le spectre a été de déblinder les signaux, ce qui sépare les signaux des hydrogènes vinyliques H_{b} et H_{c} . Plusieurs expériences ont été menées afin de s'assurer que ce jeu de signaux correspond bien à l'azoture non conjugué complexé à l'argent **3.32f**.

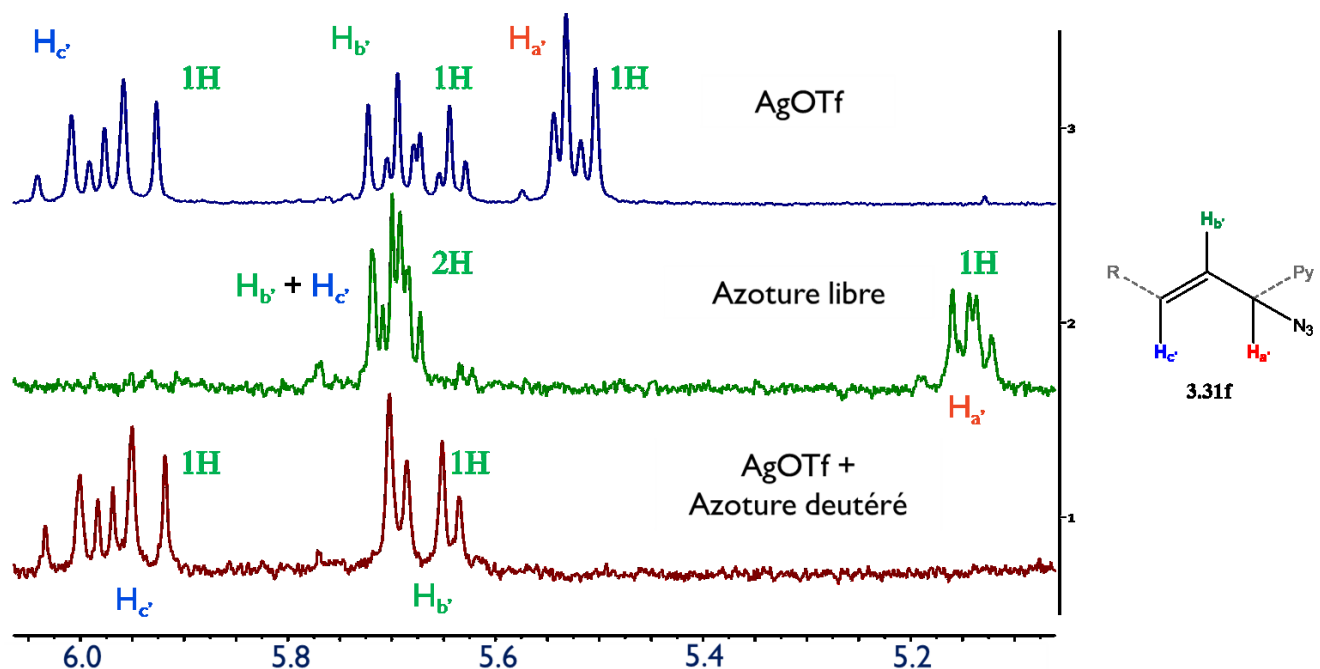


Figure 47. Agrandissement des signaux de l'azoture non conjugué libre **3.31f** et complexé **3.32f**

Premièrement, nous avons utilisé l'azoture allylique deutérée **d1-3.30f** pour vérifier l'assignation du signal que nous avons attribué à l'hydrogène $H_{a'}$. En effet, sur le nouveau spectre RMN- 1H , le signal à $\delta = 5.52$ ppm n'apparaît pas. Bien que ce résultat seul ne confirme pas la présence du groupement azoture à cette position, il nous indique cependant qu'il s'agit bien de la position en alpha de la pyridine.

L'expérience HSQC $\{^{13}C-^1H\}$ suivante nous montre les corrélations directes carbone-proton. Elle nous a ainsi permis d'identifier le signal du carbone lié à l'hydrogène $H_{a'}$ (figure 48). Ce carbone a un déplacement chimique $\delta = 67$ ppm en RMN- ^{13}C . Or, ce déplacement chimique est très semblable à celui du carbone C_γ ($\delta = 64$ ppm) lié au groupement azoture du régioisomère conjugué complexé **3.33f** et à l'hydrogène H_c . Ce résultat confirme donc que le signal $H_{a'}$ appartient à l'azoture non-conjugué complexé **3.32f**.

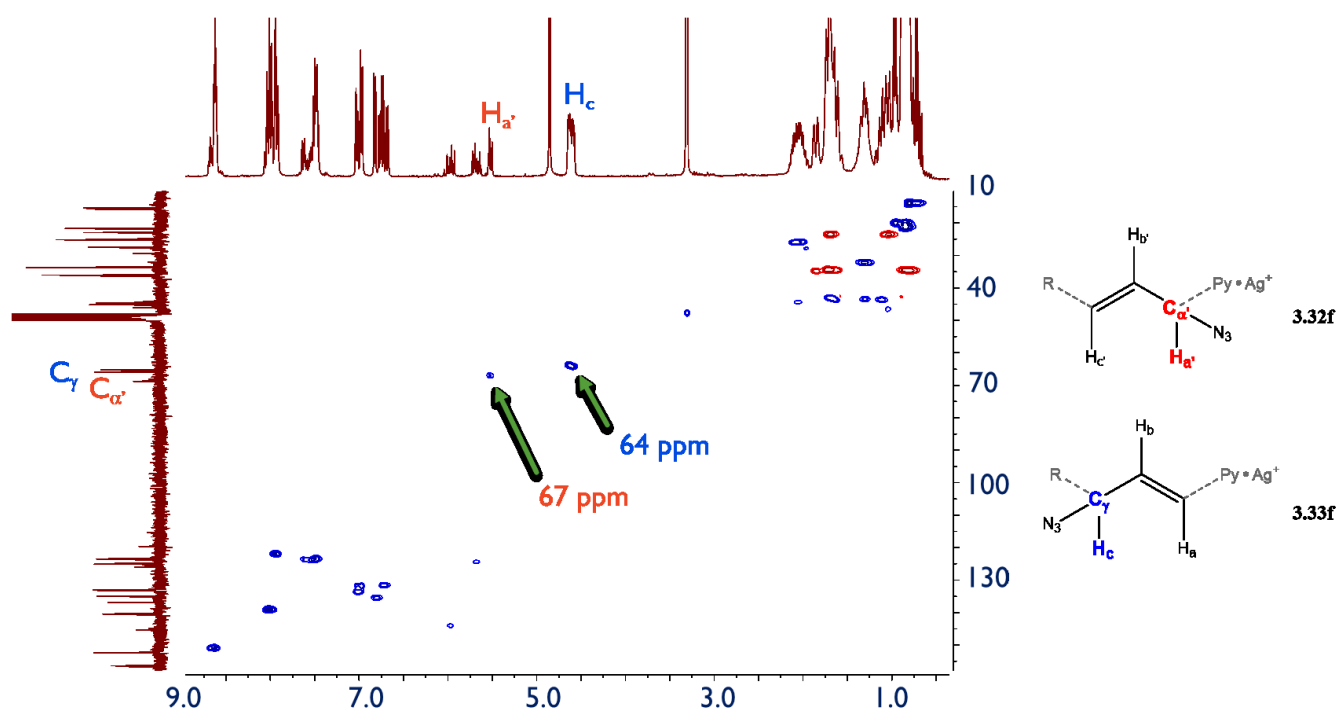


Figure 48. Spectre 2D : HSQC $\{^{13}C-^1H\}$ de **3.32f** et **3.33f**

Une expérience COSY $\{^1H-^1H\}$ montrant les couplages proton-proton ont permis de nous indiquer que les signaux correspondaient à un système allylique non conjugué avec la pyridine (figure 49). En effet, nous observons un couplage de $H_{b'}$ avec $H_{c'}$ et $H_{a'}$, mais rien entre $H_{a'}$ et $H_{c'}$. De plus aucune corrélation n'est visible entre le signal attribué à l'hydrogène $H_{a'}$ et les signaux des hydrogènes aliphatiques du noyau

p-menthane. Par contre, une corrélation est visible entre le signal de l'hydrogène H_c et les signaux des hydrogènes aliphatiques.

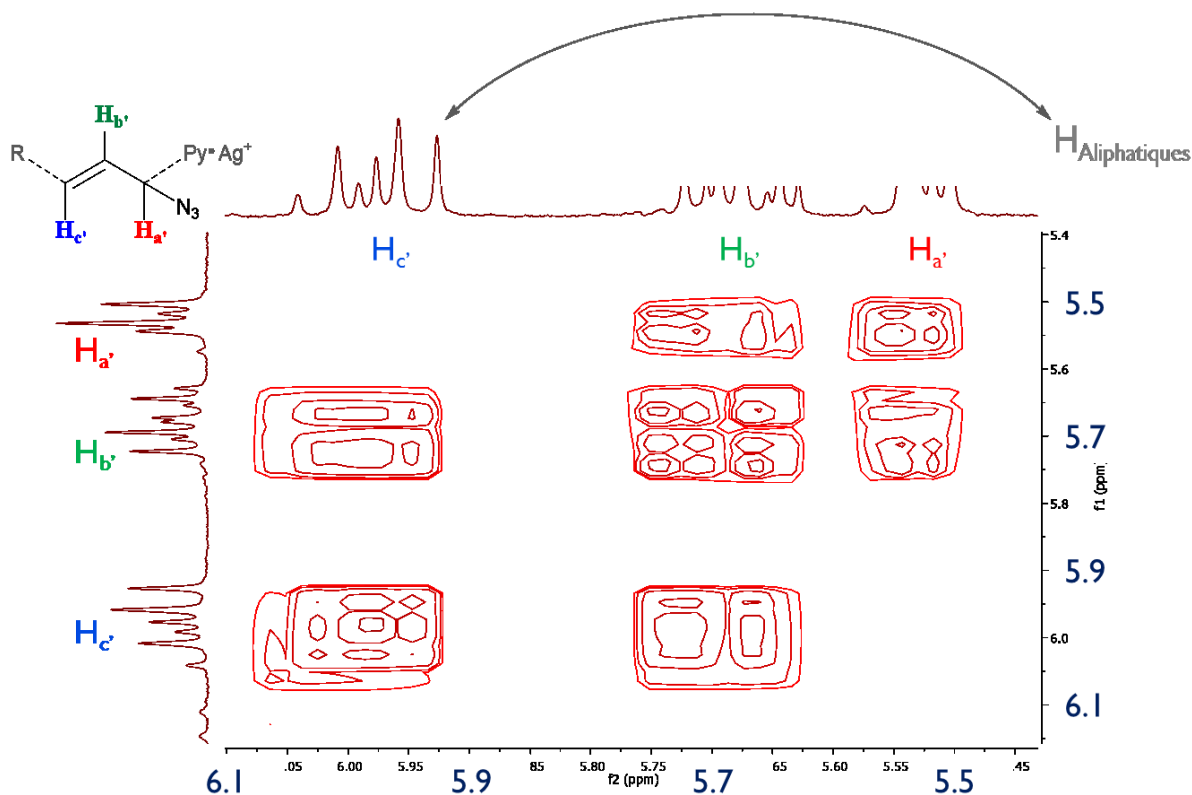


Figure 49. Spectre 2D : COSY $\{^1H-^1H\}$; les flèches montrent les corrélations observées pour **3.32f**

En résumé, ces trois expériences confirment que l'hydrogène H_a est en alpha de la pyridine, que le carbone C_α est lié au groupement azoture et que la double liaison n'est plus conjuguée avec la pyridine. Nous sommes donc en mesure d'affirmer que le jeu de signaux observé correspond bien au complexe d'argent avec le régioisomère non conjugué de l'azoture allylique (**3.32f**).

3.2.2.5. Essais avec le cation cuivreux (Cu^+) et AuCl_3

La raison pour laquelle uniquement l'ion argent (Ag^+) a donné des résultats positifs est à l'heure actuelle encore inconnue. Mais dans le but de trouver d'autres cations métalliques se comportant de la même manière, nous avons pensé aux éléments de la même famille que l'argent (groupe 11) soit le cuivre et l'or. Nous savons déjà que l'ion cuivrique est paramagnétique, car il possède un nombre d'électrons impair (configuration électronique d^9). Cependant, l'ion cuivreux possède un nombre d'électrons pair (configuration électronique d^{10}). Les complexes cuivreux sont généralement de géométrie tétraédrique, mais, dans ce cas, le nombre d'électrons empêche d'avoir des électrons non appariés (figure 50) et fournit ainsi des composés diamagnétiques (n'interférant pas avec la RMN) indépendamment de la géométrie du complexe formé.⁷⁵

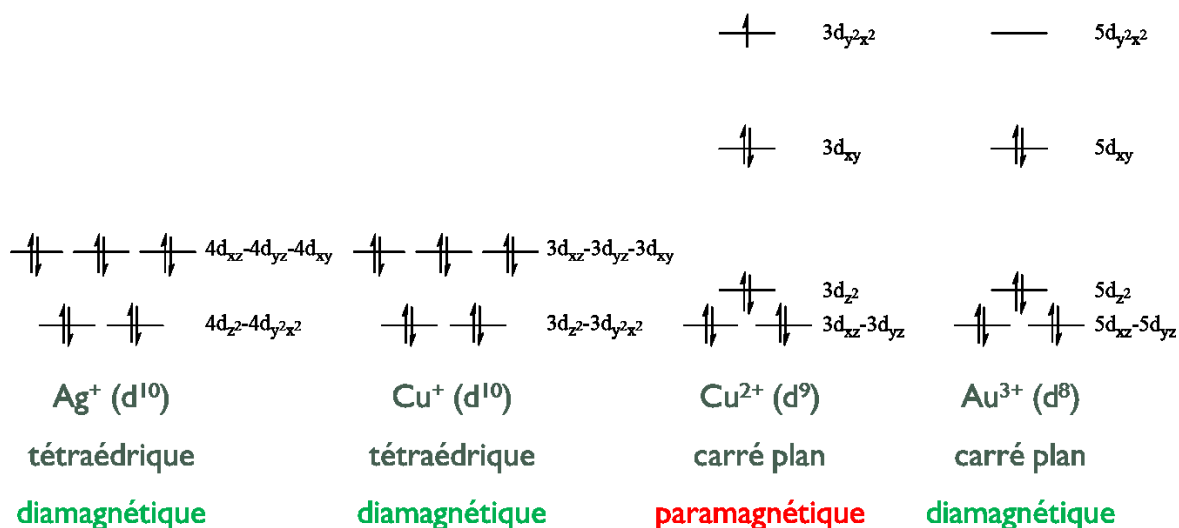


Figure 50. Levée de dégénérescence des ions-complexes de configuration d^8 , d^9 et d^{10} .

Nous avons enregistré des spectres RMN- ^1H des azotures allyliques en présence d'iodure cuivreux (dans le DMSO), d'acétate cuivreux, de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ et de $\text{CuOTf}\cdot\text{PhMe}$. Cependant, ces quatre spectres étaient brouillés : probablement que du Cu^{2+} a été formé par dismutation du Cu^+ avec le temps. L'essai avec l'iodure cuivreux était le moins pollué par des impuretés paramagnétiques. Cette dernière expérience ne semblait pas présenter des signaux correspondant à l'azoture déconjugué (**3.32f**).

Après avoir essayé les sels de cuivre, nous nous sommes tournés vers AuCl_3 . En effet, comme montré sur la figure 50 : $\text{Au(III)} (d^8)$ est diamagnétique. Le trichlorure d'or anhydre a été dissous dans un peu de méthanol deutéré, et une solution de l'azoture allylique dans le méthanol deutéré y a été ajoutée, l'ensemble de la solution a été placé dans le tube RMN. Après dix minutes le spectre RMN- ^1H ci-dessous a été obtenu (figure 51).

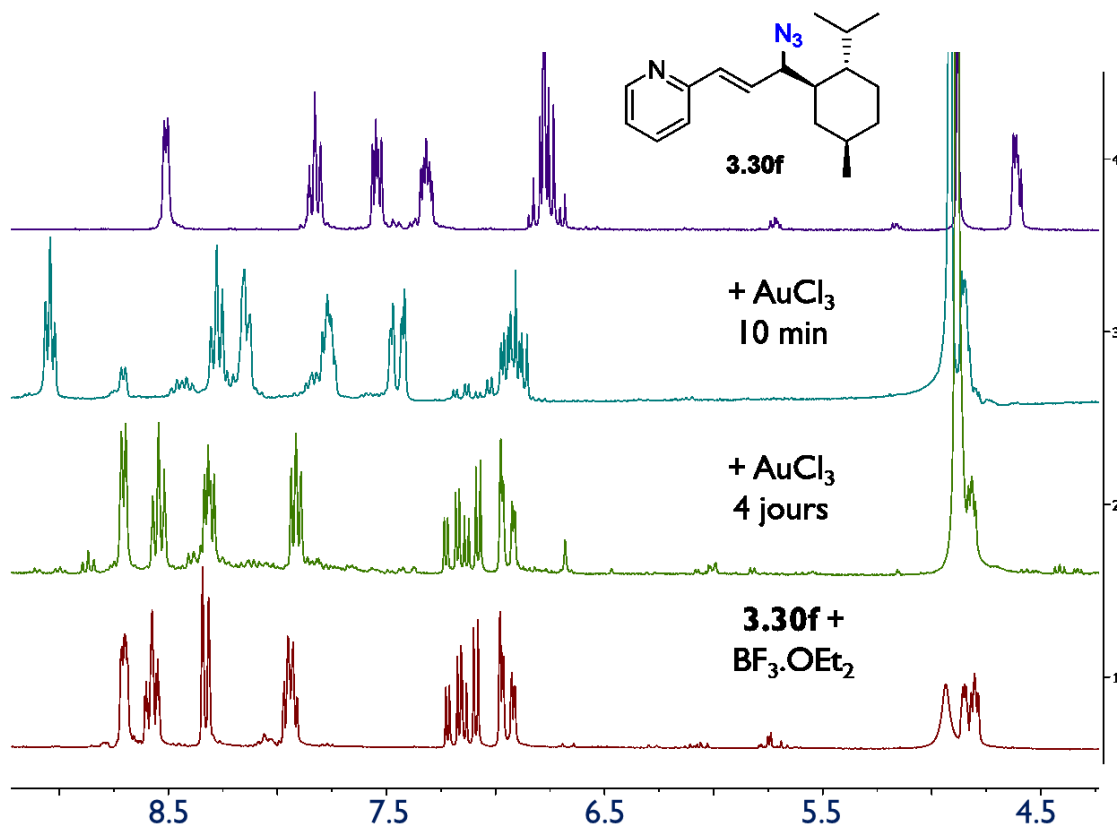


Figure 51. Spectres RMN- ^1H de l'azoture allylique **3.30f** avec AuCl_3 .

Il peut sembler que le chlorure aurique a commencé à dégrader l'azoture allylique. Cependant l'enregistrement d'un second spectre RMN quatre jours plus tard a montré un résultat ressemblant beaucoup à celui de l'essai avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Cette expérience indique que l'équilibre avec AuCl_3 est atteint plus lentement qu'avec les autres acides de Lewis et qu'avec les cations métalliques. Il joue juste un rôle d'acide de Lewis.

3.2.2.6. Influence du solvant

Même si Gagneux, Winstein et Young avaient déjà montré que le solvant n'avait pas d'influence notable sur l'équilibre des azotures allyliques, nous avons tout de même voulu vérifier l'influence des solvants sur l'équilibre des deux régioisomères en présence d'un cation métallique.⁴⁹ Sans aucune surprise, la proportion relative des deux régioisomères est sensiblement la même (de 5% à 6% d'azoture **3.31f** par rapport à l'azoture **3.30f**). Lorsque le triflate d'argent a été ajouté (dans du chloroforme- d_1 , du méthanol- d_4 ou de l'acétonitrile- d_3), la proportion d'azoture **3.31f** a atteint 17% dans le méthanol (initialement 6%) alors qu'elle avait atteint seulement 8% dans le chloroforme (5% initial) et l'acétonitrile (5% initial). Les mesures ayant été faites sur un mélange des deux diastéréoisomères (**S**)-**3.30f** et (**R**)-**3.30f**, et l'interprétation des résultats est difficile car, comme discuté dans la section suivante (3.2.2.7), les deux diastéréoisomères ne se comportent pas de la même manière (vitesse de réarrangement différente). Cependant, l'augmentation du ratio est une information assez fiable car elle est mesurée dans le même tube RMN.

3.2.2.7. Mélange de diastéréoisomères

Si on prête attention au signal de l'hydrogène H_c des complexes de l'azoture conjugué **3.33f** vers $\delta = 4.6$ - 4.8 ppm (figure 51) on s'aperçoit que le signal semble dédoublé, en réalité il s'agit de deux signaux différents correspondant chacun aux hydrogènes « H_c » respectifs des deux diastéréoisomères (**S**)-**3.33f** et (**R**)-**3.33f**. Dans le cas de $BiCl_3$ et du cation Sc^{3+} (figure 46), ces signaux sont suffisamment séparés pour que chacun puisse être intégré. Dans le cas de l'argent, ces signaux se chevauchent, ce qui rend la mesure des ratios des deux régioisomères non fiables, surtout si le ratio diastéréoisomérique du mélange initial d'azotures allyliques est inconnu. Dans un cas idéal où ces diastéréoisomères se comporteraient de la même manière, c'est-à-dire s'ils subissaient le réarrangement sigmatropique [3,3] avec des constantes d'équilibre identiques l'une à l'autre, alors faire l'étude sur le mélange n'aurait pas été problématique. Par contre, il est peu probable que ce système soit un tel cas idéal, et sans preuve pour pouvoir l'affirmer, il est préférable de supposer que la vitesse de réarrangement des deux diastéréoisomères est différente.

Afin de résoudre ce problème et également de simplifier les spectres RMN, nous avons pensé à enrichir diastéréosélectivement le mélange d'azotures allyliques. Dans ce but, nous avons ajouté deux étapes dans la synthèse des azotures allyliques : une oxydation du mélange d'alcools allyliques **3.34f** vers l'énone correspondante **3.35c** suivie d'une réduction diastéréosélective vers l'alcool allylique (schéma 3.14). Cette réduction doit être suffisamment sélective pour idéalement ne fournir qu'un seul diastéréoisomère, ou au moins un mélange très enrichi en un des deux isomères de l'alcool allylique **3.34f**.

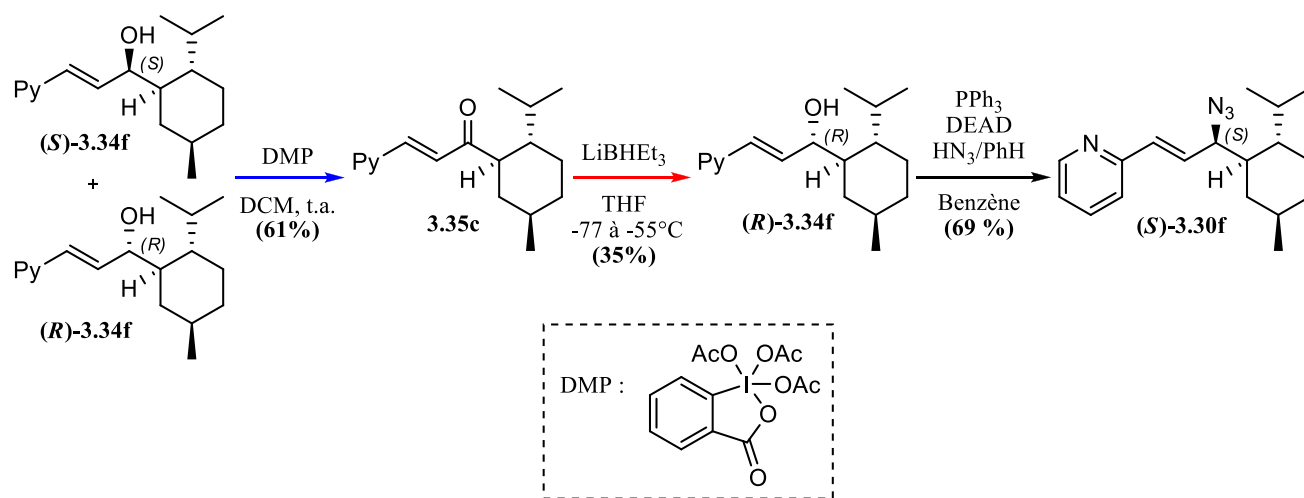


Schéma 3.14.

L'étape d'oxydation (flèche bleue) a été réalisée avec le periodinane de Dess-Martin (DMP) et a donné l'énone **3.35c** avec un rendement de 61%. À cette étape, il n'y a plus de diastéréoisomères car le carbone n'est plus asymétrique. Cédricx Godbout avait déjà montré que l'utilisation de triéthylborohydrure de lithium (Super-Hydrure) pour réduire une énone directement liée au noyau *p*-menthane favorise l'addition de l'anion hydrure sur la face *si* du carbonyle (face du dessus sur le schéma 3.14). Il s'agit d'une approche prédite par le model de Felkin-Ahn. Dans ces conditions, Cédricx Godbout avait obtenu un ratio diastéréoisomérique de 99 : 1. Nous avons essayé cette réaction avec notre substrat, ce qui nous a fourni l'alcool allylique désiré avec un rendement modeste (35%) mais où uniquement un seul des deux diastéréoisomères était visible par RMN. La stéréochimie de celui-ci n'a pas été confirmée, mais nous avons présumé que l'addition procédait de la même manière, ce qui favorise la formation du diastéréoisomère **(R)-3.34f**. Ces étapes n'ont pas été optimisées, car l'objectif était seulement de fournir un peu de produit enrichi pour des expériences RMN.

Une réaction de Mitsunobu était encore nécessaire avant d'obtenir l'azoture allylique désiré. Les mécanismes de type S_N2 inversent la stéréochimie du carbone asymétrique, mais la réaction peut passer partiellement par un mécanisme de type S_N1 , ce qui a pour conséquence de produire une faible proportion de l'autre diastéréoisomère. En citant une nouvelle fois les résultats de Cédricx Godbout, lors de la même expérience sur l'alcool allylique **3.28**, il avait obtenu un mélange diastéréoisomérique de 4 : 1 en azotures allyliques. Cependant, il n'observait qu'un seul diastéréoisomère de l'azoture non conjugué **3.29** : soit l'autre diastéréoisomère était en trop faible quantité pour être visible par RMN, soit il était absent.

En l'absence de l'ion argent (Ag^+), le spectre RMN- 1H de l'azoture allylique enrichi présente des signaux associés à **3.31f**, mais en proportions légèrement plus faible qu'avec le mélange de diastéréoisomères (figure 52). Ce premier résultat semble indiquer que le diastéréoisomère (**S**)-**3.30f** (de configuration supposée *S* sur le carbone portant l'azoture) donne un ratio diastéréoisomérique plus élevé que son homologue (**R**)-**3.30f**. L'enrichissement en (**S**)-**3.30f** diminue la proportion relative de **3.31f** observée de 1 : 15 (6.3%) à 1 : 25 (3.8%). L'ajout d'un équivalent de triflate d'argent montre que ce diastéréoisomère semble se réarranger moins facilement puisque le ratio des deux régioisomères (**S**)-**3.30f** et (**S**)-**3.31f** est plus élevé que dans le cas du mélange 1 : 1 des diastéréoisomères (ratio évalué d'après le signal de **Hc** entre $\delta = 4.5$ et 4.7 ppm).

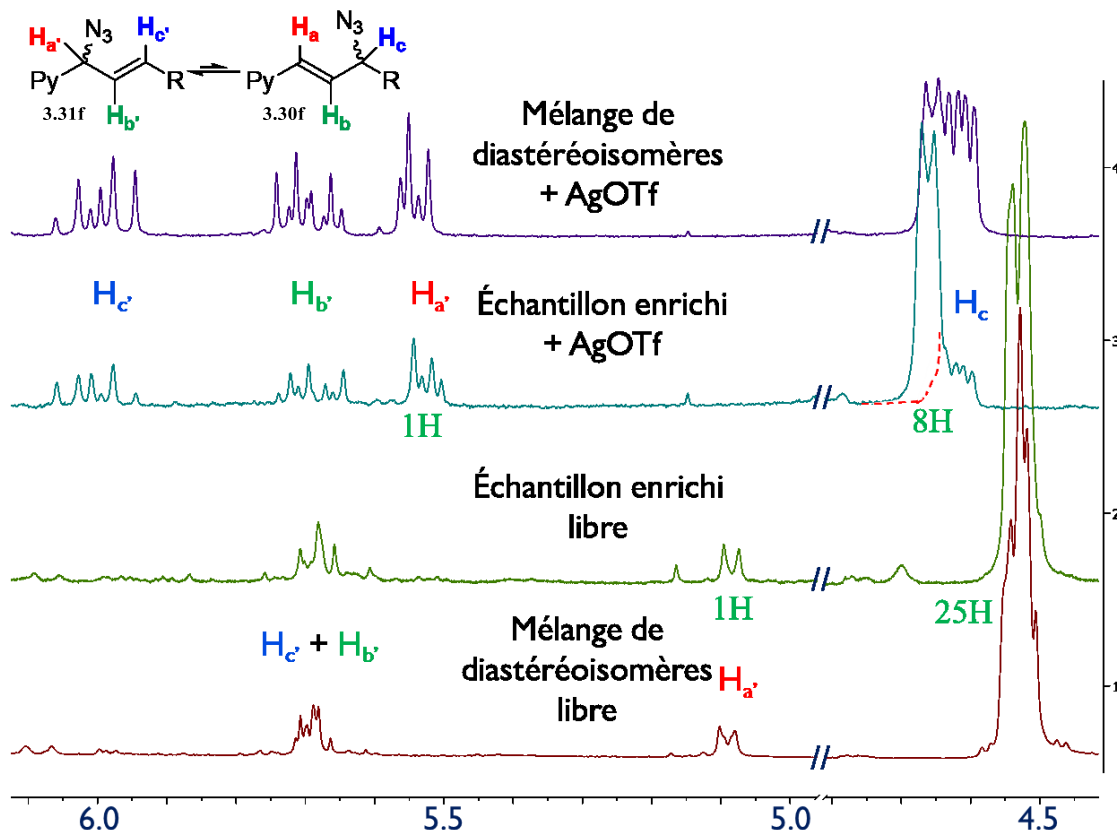


Figure 52. Spectres RMN- ^1H des échantillons diastéréoisomériquement enrichis en **(S)-3.30f**

Afin d'expliquer cette différence de comportement des deux diastéréoisomères, nous proposons de comparer l'environnement du carbone asymétrique. La figure 53 ci-dessous présente le conformère de chacun des diastéréoisomères (en représentation de Newman), que nous avons jugés la plus stable, où le groupement vinylpyridine est le plus éloigné du groupement *isopropyle*. Dans les autres conformations possibles, le groupement vinylpyridine se trouve soit au-dessus du cycle, soit présente une interaction *syn*-pentane (carbone-carbone) avec le groupement *isopropyle*. Les flèches rouges indiquent les interactions de type *syn*-pentane (carbone-azote) et les flèches orange les interactions de type 1,3-diaxiales (hydrogène-azote ou une interaction gauche carbone-azote).

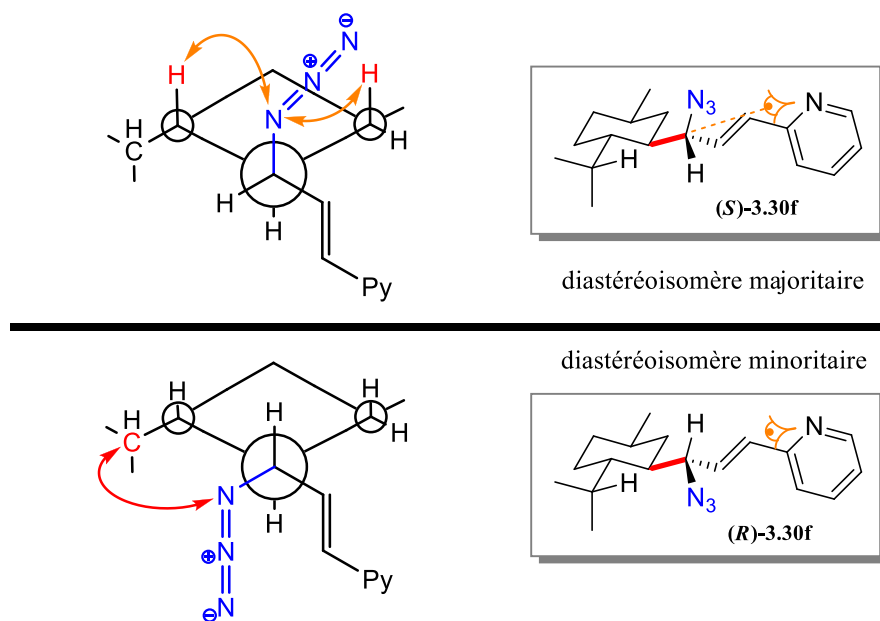


Figure 53. Représentation de Newman des diastéréoisomères **(S)-3.30f** et **(R)-3.30f**

Pour **(S)-3.30f**, l'interaction principale est de type 1,3-diaxiale (hydrogène-azote), alors que pour **(R)-3.30f**, c'est une interaction de type *syn*-pentane (carbone-azote). De manière générale, les interactions *syn*-pentane (carbone-carbone) sont hautement déstabilisantes (environ 2-4 kcal.mol⁻¹) pour une conformation donnée, et donc peu favorisées. Les interactions 1,3-diaxiales quant à elles sont légèrement moins déstabilisantes et dépendent de la taille et de l'encombrement du substituant (en réalité une interaction *syn*-pentane est une interaction 1,3-diaxiale qui n'implique pas d'atomes d'hydrogènes, mais le plus souvent deux atomes de carbone). Pour un ordre d'idée, voici les valeurs-A (gain d'énergie d'une conformation chaise avec substituant en équatorial par rapport à axial) de certains substituants proches de notre cas :⁷⁶

$$-\text{N}=\text{C}=\text{O} : 0.51 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$-\text{N}=\text{C}=\text{S} : 0.28 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$-\text{N}=\text{C}=\text{NR} : 1.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

En conclusion, le diastéréoisomère minoritaire **(R)-3.30f** semble avoir plus de contraintes conformationnelles que le diastéréoisomère majoritaire **(S)-3.30f**, ce qui favoriserait le réarrangement sigmatropique [3,3], ou du moins le rendrait plus rapide (pour **(R)-3.30f**). La décompression stérique

pourrait être une force motrice du réarrangement, notamment par la perte de l'interaction *syn*-pentane (N,C) entre les groupements *isopropyle* et azoture.

3.2.2.8. Réversibilité du système

Dans une optique de conception d'un interrupteur moléculaire, la réversibilité du système utilisé est une propriété indispensable. Jusqu'à présent, nous avons montré que l'ajout d'ion argent augmentait légèrement la proportion d'azoture déconjugué. Il restait encore à retirer l'ion argent et vérifier que le spectre RMN-¹H ensuite obtenu est similaire à celui sans argent. Il est possible d'imaginer des systèmes d'oxydo-réduction pour retirer un métal du milieu en le faisant précipiter sous sa forme métallique par exemple. Dans le cas de l'argent, nous avons décidé d'introduire un anion halogénure afin de faire précipiter l'halogénure d'argent produit. Il est en effet connu que ces sels d'argent sont très peu solubles dans les solvants organiques. Une fois l'halogénure d'argent précipité, il ne restera en solution que les contres-ions et l'azoture allylique.

Pour des raisons de simplicité, nous avons choisi de travailler avec du chlorure de tétraéthylammonium (soluble dans le méthanol), car cette source d'anion chlorure apporte un cation ammonium quaternaire qui a peu de chance d'interférer avec l'équilibre de l'azoture, contrairement aux cations métalliques (Na⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, etc.). L'expérience a été réalisée sur l'azoture allylique deutéré **d₁-3.30f** (figure 54). Un spectre témoin a été enregistré et présentait un ratio de 1 : 25 (3.85% de **d₁-3.31f** ; spectre n°1). Après ajout de triflate d'argent (spectre n°2), le ratio avait légèrement augmenté à 1 : 11 (8.33% de **d₁-3.32f**). Ensuite le chlorure d'ammonium a directement été ajouté dans le tube RMN (en solution dans un peu de méthanol deutéré), ce qui a fourni le spectre n°3. Ce dernier spectre montre clairement un retour à l'état initial (sans argent), ce qui conclut cette expérience avec un résultat positif. Cependant, la mesure du ratio est de 1 : 12 (7.69% de **d₁-3.31f**). La quantité relative d'azoture non conjugué **d₁-3.31f** semble être restée sensiblement la même qu'en présence d'argent. Ce résultat pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : le premier est que la mesure n'est pas très précise, étant donné qu'elle est réalisée sur un mélange de diastéréoisomères et par qu'elle provient d'un ratio déterminé par intégrations de signaux RMN-¹H. En effet l'écart entre les trois dernières mesures n'est pas très grand (de 4 à 8% seulement). Un troisième facteur peut s'ajouter : c'est la présence de triflate d'ammonium maintenant en solution dans le tube RMN

qui pourrait également influencer l'équilibre. Rappelons également que l'argent n'est en réalité pas retiré du tube RMN mais est présent sous forme d'un précipité de chlorure d'argent.

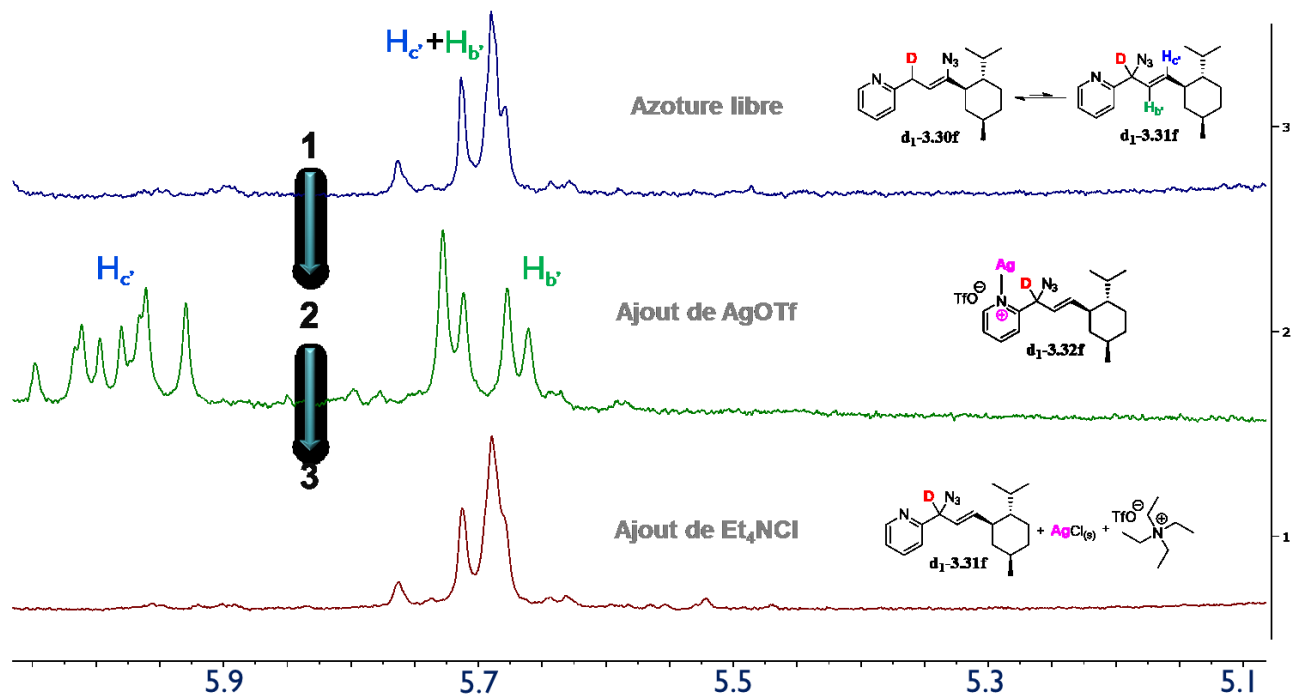
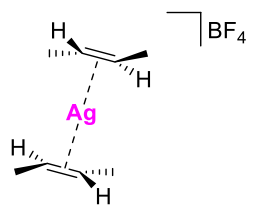


Figure 54. Expérience de réversibilité

Nous avons cependant réussi à montrer la réversibilité de l'équilibre, au moins de façon qualitative. Avec un meilleur système (groupement encombrant plus efficace par exemple), offrant des variations du ratio plus évidente, il sera plus facile de quantifier cet équilibre.

À la figure 54, les complexes de Ag^+ sont dessinés de façon à ce que la pyridine coordonne l'argent. Or, nous n'avons aucune évidence sur la structure du complexe. Des complexes de Ag^+ avec des oléfines sont également rapportés dans la littérature (figure 55)⁷⁷. Les déplacements chimiques indiqués correspondent aux hydrogènes vinyliques de l'oléfine libre et complexée à l'ion argent. La valeur des déplacements chimiques des complexes est légèrement supérieure aux déplacements chimiques observés pour notre complexe **3.32f** qui, dans le chloroforme, a un déplacement chimique de $\delta = 5.97$ ppm, soit un déblindage de $\Delta\delta = 0.30$ ppm par rapport à l'allyle libre **3.31f** ($\delta = 5.67$ ppm ; hydrogène $\text{H}_{\text{c}'}$). Bien sûr, notre substrat n'est pas aussi simple que ceux présentés à la figure 55, et des facteurs stériques peuvent entrer en compte,

tout comme la présence du groupement azoture. Ces données ne permettent pas de savoir quel site coordonne le cation argent.






δ (ppm)			
Oléfine	Oléfine seul	Complexe	$\Delta\delta$
	5.43	6.18	+0.75
	5.47	6.22	+0.75
	5.37	5.93	+0.57

Figure 55. Complexes oléfine-argent et valeurs de leurs déplacements chimiques.

Cependant, nos expériences montrent que l'ajout de triflate d'argent aux azotures allyliques **3.30f** et **3.31f** augmente la proportion du régioisomère-complexé **3.32f**. Une coordination de l'argent sur la pyridine devrait avoir une influence marginale sur la stabilisation associée à son aromaticité et, au contraire, pourrait défavoriser par effet stérique la formation de **3.32f** au profit de **3.33f**. Cependant, l'argent pourrait former un complexe-pince entre la pyridine et l'azoture (cf. schéma 3.13). La stabilité engendrée par effet chélate ralentirait ainsi le réarrangement de **3.32f** vers **3.33f**, ce qui causerait une proportion plus importante de **3.32f**.

Maintenant, si la coordination se fait par la double liaison de l'allyle, alors il peut y avoir formation de deux complexes **3.56** et **3.57** (figure 56). La densité électronique d'une double liaison est diminuée par la conjugaison, car répartie sur un plus grand nombre d'atomes. La densité électronique de la double liaison est donc plus élevée pour le complexe **3.57** que pour le complexe **3.56** (la pyridine a un effet électroattracteur par résonance sur l'alcène). Prichard et Orville-Thomas ont montré que des complexes oléfine-argent de ce type étaient d'autant plus stables que la densité électronique de la double liaison est élevée⁷⁸. Cet argument favorise donc la formation du complexe **3.57**. De plus, des réarrangements sigmatropiques [3,3] catalysés par des π -acides de Lewis (comme le cuivre, l'argent, l'or ou le palladium) ont déjà été rapportés et l'utilisation des acides de Lewis accélérerait le réarrangement par une activation de la double (ou plus souvent triple) liaison.⁷⁹

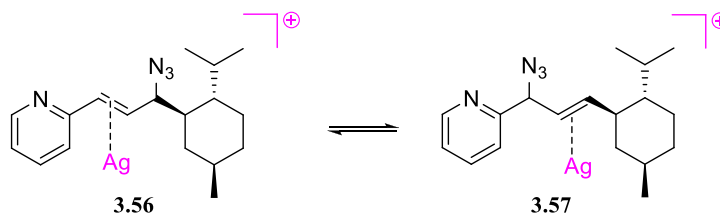


Figure 56. Complexes π -argent **3.56** et **3.57**

3.2.3. Série phényle-hétéroaromatique

Dans le cadre d'un stage de baccalauréat effectué à temps partiel au sein du groupe Spino et sous ma supervision, Alexandre Poirier a fabriqué des azotures allyliques substitués de chaque côté par un noyau aromatique (figure 57). Dans ces systèmes, la double liaison reste constamment conjuguée avec l'un ou l'autre des noyaux aromatiques. L'énergie nécessaire pour passer d'un régioisomère à l'autre est donc plus faible. Cette section résume les résultats qu'il a obtenus.

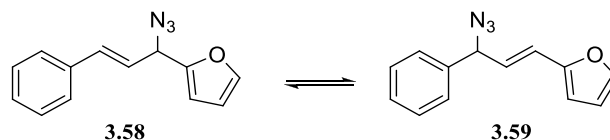


Figure 57. Azotures allyliques phényle-furane.

3.2.3.1. Synthèse des azotures allyliques

Nous avons commencé par étudier les systèmes phényle-furane mais, dans le but de faciliter l'analyse des spectres RMN, nous avons pensé installer un groupement méthyle sur un des carbones allyliques du système **3.60**. Avec cette structure, il aurait été plus facile de déterminer la position du groupement azoture car il n'est pas nécessaire de discriminer deux hydrogènes similaires (comme pour **3.58** et **3.59**). Le schéma 3.15 ci-dessous présente la stratégie utilisée pour préparer l'azoture allylique **3.60**.

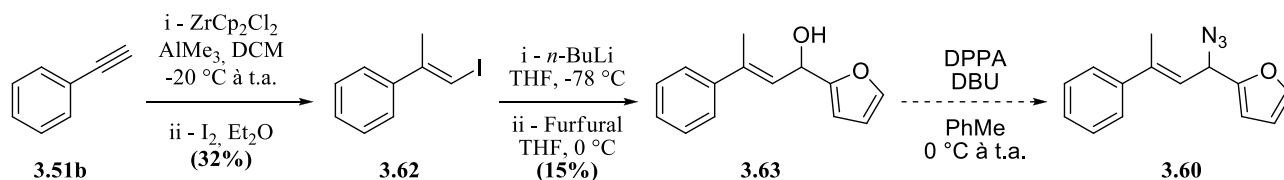


Schéma 3.15.

Le groupement méthyle a été introduit par une réaction de carboalumination catalysée au zirconium sur l'alcyne **3.51b**. L'aluminate a été piégé par du diiode en fin de réaction pour produire l'iodoalcène **3.62**⁸⁰. Un échange halogène-métal avec du *n*-butyllithium suivi d'une addition sur le furfural a permis d'obtenir l'alcool allylique **3.63** avec un faible rendement. Ce dernier dégrade rapidement, ce qui n'a pas permis de le purifier ni de continuer la synthèse vers l'azoture allylique **3.60**. La présence de deux noyaux aromatiques et du groupement méthyle aide à stabiliser une charge positive sur le système allylique, ce qui peut favoriser le départ du groupement hydroxyle et donc la dégradation de l'alcool allylique.

Nous avons décidé de fabriquer un système plus stable en nous débarrassant d'abord du groupement méthyle et préparer l'azoture allylique **3.58** (schéma 3.16). La méthodologie qui a été employée est similaire à celle utilisée pour fabriquer l'azoture allylique pyridine-menthyle **3.30f**. L'anion alcynure issu de **3.51b** a été additionné sur le furfural pour produire l'alcool propargylique **3.64**.⁸¹ La triple liaison a ensuite été réduite avec le Red-Al pour donner l'alcool allylique **3.65**⁸². À ce stade, une portion de l'alcool propargylique a également été réduite et traitée avec de l'eau lourde (D₂O) pour donner la version deutérée de l'alcool allylique (**d₁-3.65**). Les azotures allyliques correspondants ont été obtenus par une réaction de Mitsunobu avec du DPPA.

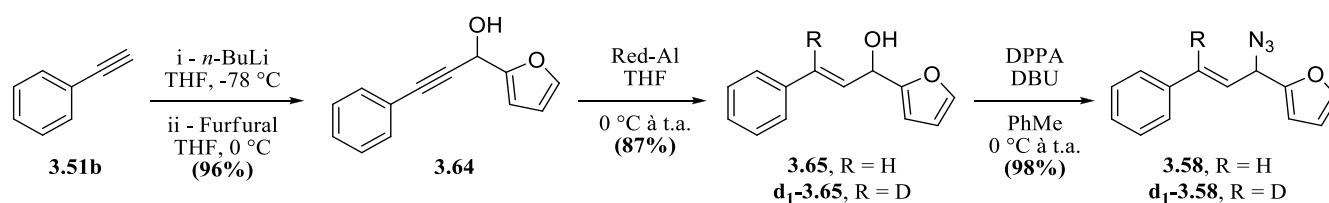


Schéma 3.16.

Nous avons essayé de fabriquer un système dans lequel le noyau furane est remplacé par un noyau pyridine (schéma 3.17). Cependant, l'alcool allylique **3.66** dégrade aussi rapidement, ne permettant pas de le purifier ni de préparer l'azoture allylique **3.67**.

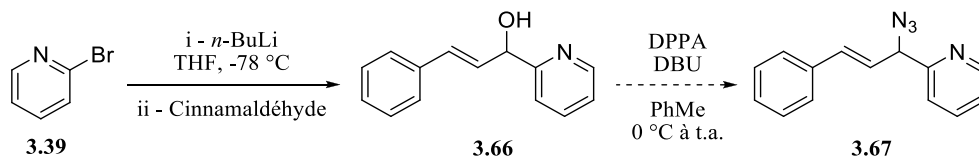


Schéma 3.17.

3.2.3.2. Équilibre de l'azoture allylique libre phényle-furane

À la différence des azotures allyliques phényle-alkyle et pyridine-alkyle, le système phényle-furane comporte deux noyaux aromatiques. Nous nous attendions alors à ce que les régioisomères **3.58** et **3.59** soient présents à l'équilibre dans des proportions les rendant plus visibles que dans les cas précédents. Cependant, le spectre RMN- ^1H ne semble montrer qu'un seul régioisomère (figure 58). La comparaison avec les spectres RMN- ^1H de l'azoture allylique deutéré a montré que l'équilibre favorise le régioisomère **3.59**. Le signal à $\delta = 5.17$ ppm correspond à l'hydrogène H_a sur le spectre du composé non deutéré **3.59**. Ce signal est absent sur le spectre du composé deutéré **d1-3.59**. La deutération n'est pas totale car l'eau lourde utilisée est simplement enrichie en deutérium, et les résidus d'eau non deutérée sont responsables des traces à $\delta = 5.17$ ppm sur le spectre de **d1-3.59**.

Bien qu'il n'existe aucune donnée à ce sujet dans la littérature, nous expliquons la préférence pour la conjugaison de la double liaison avec le furane par la différence d'aromaticité entre le phényle et le furane. Plus son aromaticité est prononcée et moins le groupement est enclin à la conjugaison, simplement parce que la conjugaison nécessite la délocalisation partielle des électrons du noyau aromatique et un bris partiel du caractère aromatique. Or, le phényle est plus aromatique que le furane, ce qui favoriserait la conjugaison avec le furane. Nous pensons pouvoir peut-être utiliser ce moyen pour mesurer semi-quantitativement l'énergie associée à la conjugaison de certains groupements.

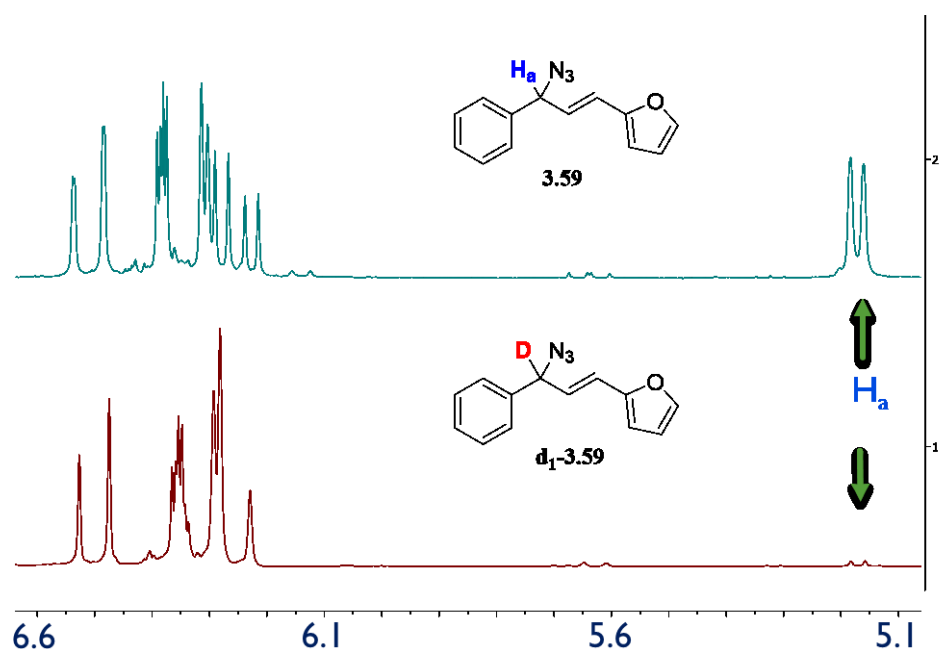


Figure 58. Spectre RMN- ^1H des azotures allyliques **3.59** et **d₁-3.59**.

3.2.3.3. Test avec les cations Zn^{2+} et Ag^+

Contrairement au systèmes pyridine-menthyle, l'ion argent ne s'est pas révélé être un bon candidat pour faire basculer l'équilibre dans le système phényle-furane. L'ajout d'un sel d'argent sur l'azoture allylique **3.59** en solution provoque la formation rapide d'un précipité noir, ce qui rend le spectre RMN illisible, l'argent provoquant probablement la dégradation de l'azoture allylique

Un essai avec l'ion zinc a été plus prometteur. L'ajout de dichlorure de zinc à une solution de **3.59** dans le méthanol a conduit à l'apparition de nouveaux signaux en RMN- ^1H dont deux signaux ressemblant au signal de l'hydrogène H_a à $\delta_1 = 4.80$ ppm et $\delta_2 = 5.45$ ppm (figure 59). D'autres expériences devront encore être effectuées pour comprendre l'effet du zinc sur l'azoture allylique **3.59**. Mais il semblerait qu'un des deux signaux corresponde à l'azoture allylique **3.58** (signal de l'hydrogène au pied du groupement azoture). Nous pouvons également supposer que l'autre signal corresponde à un régioisomère tel **3.68** ou **3.69**, par exemple (figure 60). Ce dernier devrait être favorisé à cause d'une plus faible

interaction stérique et une plus grande conjugaison. Nous ne sommes pas certains du rôle du zinc, mais il est probable qu'il soit coordonné à l'oxygène, affectant ainsi son aromaticité et l'électrophilie des carbones du cycle furane.

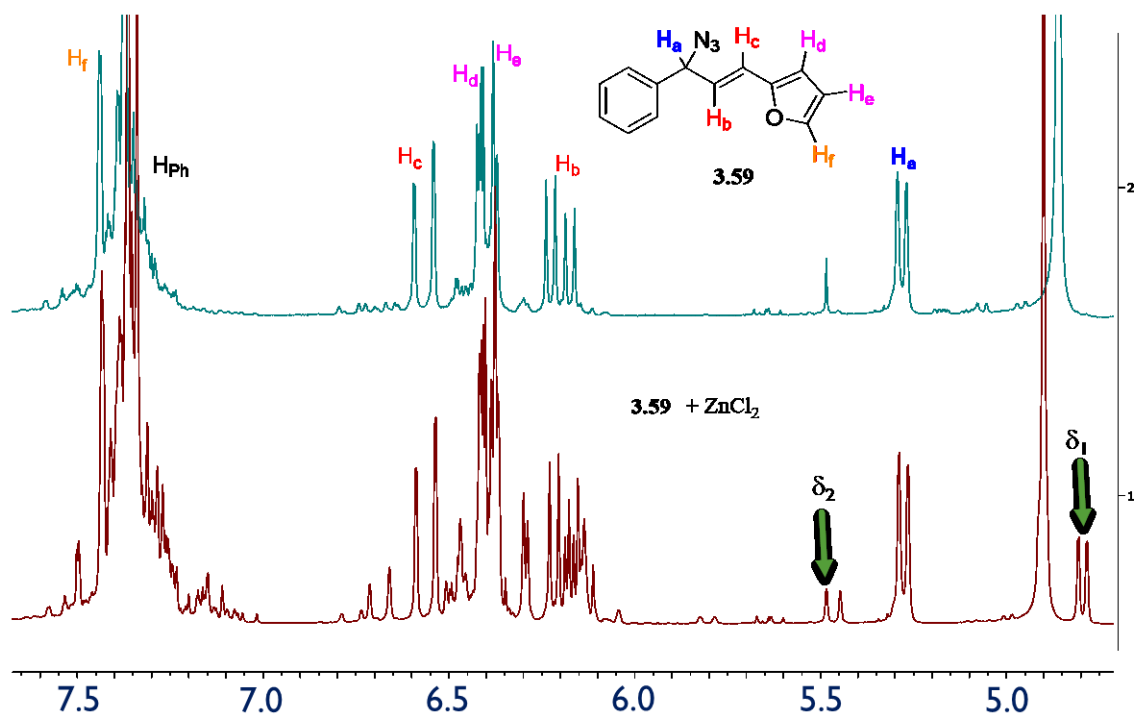


Figure 59. Essai avec ZnCl_2 dans le méthanol- d_4 .

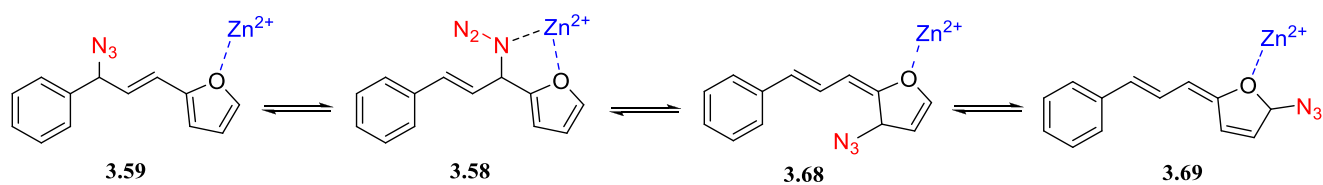


Figure 60. Structure possibles des régioisomères de l'azoture allylique phényle-furane.

3.3. Conclusion

3.3.1. Travail accompli

En conclusion, l'ajout du cation argent (Ag^+) à l'azoture allylique conjugué menthyle-pyridine **3.30f** favorise la formation du régioisomère non conjugué **3.31f**. Lorsque le cation argent est retiré du milieu, l'équilibre bascule en faveur du régioisomère conjugué **3.30f**. Nous avons ainsi montré qualitativement qu'il est possible d'influencer l'équilibre de réarrangement des azotures allyliques de manière réversible. Le même phénomène semble avoir été observé avec le système phényle-furane et le cation zinc (Zn^{2+}), bien que des analyses supplémentaires devraient être menées. En ce sens, l'objectif principal de ce projet, qui était d'apporter une première preuve de concept, est atteint.

3.3.2. Problèmes non résolus

Il reste une incertitude sur la structure exacte des complexes d'argent avec les azotures allyliques, mais des expériences peuvent être imaginées pour apporter une réponse à cette question. Par exemple, en fabriquant l'azoture allylique phényle-menthyle **3.28**, il est possible de déterminer le site de coordination. Si lorsque le cation argent est ajouté, aucun effet n'est observé, alors c'est que la pyridine est le site de coordination dans l'azoture pyridine-menthyle **3.30f**. Si, après l'ajout du cation argent, les effets sont identiques à ceux observés lors des expériences effectuées sur **3.30f**, alors nous pourrions conclure que la double liaison est le site de coordination.

Les expériences de réversibilité qui ont été effectuées montrent qualitativement que l'équilibre est basculé. Cependant, après la précipitation de l'argent, le ratio de départ n'a pas été retrouvé et était sensiblement le même qu'en présence de l'ion argent en solution. Ces expériences ne sont donc pas quantitatives et la faible variation de ratio après l'ajout de l'ion argent ne permet pas de tirer de conclusion. C'est pourquoi il est nécessaire de fabriquer un système qui répond plus drastiquement à la présence d'un cation métallique.

3.3.1. Par où poursuivre ?

Comme cité plus haut, une expérience à effectuer en premier consiste à reproduire les essais avec l'ion argent sur l'azoture allylique phényle-menthyle **3.28**. En plus d'apporter une information sur le type de complexes d'argent en présence, cette expérience indiquera s'il est nécessaire de poursuivre avec un noyau pyridine ou si un noyau phényle est suffisant.

Afin de vérifier l'hypothèse que l'interaction *syn*-pentane favorise le réarrangement sigmatropique, il sera nécessaire d'obtenir un échantillon diastéréosélectivement enrichi en diastéréoisomère (**R**)-**3.30f**. Si l'ajout du cation argent sur cet échantillon améliore le ratio en faveur du régioisomère non conjugué, alors l'hypothèse sera confirmée.

Dans l'optique de fabriquer un système plus efficace, il va falloir modifier le groupement encombrant de l'azoture allylique en s'appuyant sur les résultats des deux expériences citées précédemment. Par exemple, si l'hypothèse de l'interaction *syn*-pentane est confirmée, alors nous pouvons imaginer fabriquer des systèmes qui maximisent cette interaction, par exemple les composés **3.70** à **3.72** (figure 61).

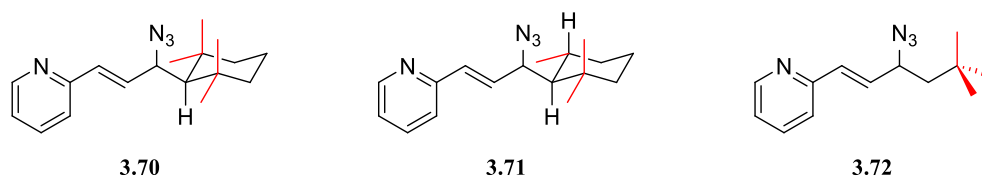


Figure 61. Systèmes maximisant l'interaction *syn*-pentane (N,C).

CONCLUSION GÉNÉRALE

C.1 Alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques cycliques

L'objectif de ce projet était de développer une méthode d'alkylation énantiosélective des acides hydroxamiques cycliques, dans le but de fournir des précurseurs au réarrangement Drouin-Lessard-Spino. Avec les conditions actuelles de réaction, il est possible de former l'acide hydroxamique *C*-allylé désiré. Mais lors de l'ajout d'un ligand chiral, le produit *O*-allylé est également formé en quantité non négligeable. Des travaux d'optimisation des conditions de la réaction restent à faire dans le but de comprendre et limiter la formation du produit de *O*-alkylation, avant de rechercher le ligand chiral offrant les meilleures énantiosélectivités.

C.2 Synthèse de monomères bis(acide sulfonique)

L'objectif de ce projet était de préparer un monomère super-acide polymérisable dans le but de fabriquer une membrane échangeuse de protons ayant une application dans les piles à combustible. Les approches envisagées n'ont pas permis d'obtenir le noyau dibenzo-*p*-dioxine désiré ou d'apporter des preuves suffisantes de sa formation.

C.3 Réarrangement sigmatropique des azotures allyliques

L'objectif de ce projet était d'étudier l'équilibre du réarrangement des azotures allyliques dans le but d'exploiter cet équilibre dans la conception d'un interrupteur moléculaire. Il a été montré qualitativement qu'il est possible d'influencer réversiblement l'équilibre du système étudié par des sels d'argent. Il reste cependant à comprendre le rôle de l'argent dans le basculement de l'équilibre. Des études quantitatives restent à faire dans le but de mesurer l'efficacité du contrôle de l'équilibre.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Pasteur, L. Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire (extrait). Dans *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 22 mai **1848**, 26, 535-538.
- ² a) Porcheddu, A.; Giacomelli, G. Synthesis of oximes and hydroxamic acids (chap. 6). In *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Rappoport, Z.; Liebman, J. F.; Eds.; PATAI'S Chemistry of Functional Groups; John Wiley and Sons, **2009**; vol. 1, 1078 pages. b) Lossen, H.; Liebig, J. *Ann. Chem.* **1989**, 150, 314-320.
- ³ Jewula, P.; Berthet, J.-C.; Chambron, J.-C.; Rousselin, Y.; Thuéry, P.; Meyer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 1529–154.
- ⁴ Maehr, H. *Pure Appl. Chem.* **1971**, 28, 603-636.
- ⁵ Dhungana, S.; Ratledge, C.; Crumbliss, A. L. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6274–6283.
- ⁶ a) Neilands, J.B. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 26723-26726. b) Miller, M. J. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1563–1579.
- ⁷ Johnson, J. R.; Moseley, S. L.; Roberts, P. L.; Stamm, W. E. *Infect. Immun.* **1988**, 56, 405-412.
- ⁸ Tiré du site <https://www.niaid.nih.gov> (NIAD), *Colorized scanning electron micrograph of Escherichia coli, grown in culture and adhered to a cover slip.* www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/e-coli, en date du 10 février 2017.
- ⁹ Pierre, J.-L. ; Lescoat, G. *l'Actualité chimique*, **2003**, 270, 123-127.
- ¹⁰ Site internet de l'OMS, lien vers les listes officielles des médicaments essentiels : www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr, en date du 10 février 2017.
- ¹¹ a) Meijler, M. M.; Arad-Yellin, R.; Cabantchik, Z. I.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12666-12667. b) Golenser, J.; Tsafack, A.; Amicahli, Y.; Libman, J.; Shanzer, A.; Cabantchik, Z. I. *Am. Soc. Microbiol.* **1995**, 39, 61-65.
- ¹² Ait-Mohand, S. ; Denis, C. ; Tremblay, G. ; Paquette, M. ; Guerin, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4512–4515.
- ¹³ a) Drouin, A. ; Lessard, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4285–4288. b) Drouin, A. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2009**, 288 pages.
- ¹⁴ a) Winter, D. K.; Drouin, A.; Lessard, J. Spino, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2610–261. b) Drouin, A.; Winter, D. K.; Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 164–169.

- ¹⁵ Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11216–11226.
- ¹⁶ Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1328–1335.
- ¹⁷ Yamada, K.; Tanaka, S.; Naruchi, K.; Yamamoto, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5283–5289.
- ¹⁸ Pour un résumé de méthodes intéressantes voir référence 1.a) pages 187-226.
- ¹⁹ Winter, D. K. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2011**, 656 pages.
- ²⁰ Banerjee, R.; King, S. B. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4580–4583.
- ²¹ Marco Lombardo, M.; Trombini, C. The chemistry of zinc enolates (chap. 18). In *The chemistry of organozinc compounds*, Rappoport, Z.; Marek, I.; Eds.; PATAI'S Chemistry of Functional Groups; John Wiley and Sons, **2006**; 1140 pages.
- ²² Armstrong, D. R.; Drummond, A. M.; Balloch, L.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R. *Organometallics* **2008**, 27, 5860–5866.
- ²³ VAN Jastrzebski, J. T. B. H. ; Boersma, J. ; Van, G. Structural organozinc (chap. 02). In *The chemistry of organozinc compounds*, Rappoport, Z.; Marek, I.; Eds.; PATAI'S Chemistry of Functional Groups; John Wiley and Sons, **2006**; 1140 pages
- ²⁴ a) Sommer, W.; Weibel, D. *Aldrich ChemFiles*, **2008**, 8.2, 64. Pour des exemples de réactions employants des ligands Box : b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3561–3651. c) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1–45. d) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 325–335.
- ²⁵ Rees, W. S., Jr ; Just, O.; Schumann, H.; Weimann, R. *Polyhedron*, **1998**, 17, 1001–1004.
- ²⁶ Chapaton, T. J.; Capehart, T. W.; Capehart, G.; Soldera, A. **2012**, Brevet Américain No.: US 2012/0277332 A1. Office américain des brevets.
- ²⁷ Klingele, M.; Breitwieser, M.; Zengerle, R.; Thiele, S. *J. Mater. Chem. A*, **2015**, 3, 11239–11245.
- ²⁸ Colette, F. *Thèse de doctorat*, École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers, ParisTech, **2009**, 176 pages.
- ²⁹ Pour le signe des grandeurs thermodynamique : Reguillet, V. *Thèse de doctorat*, Université de Franche-Comté, **2015**, 238 pages.
- ³⁰ Ben Attia, H. *Thèse de doctorat*, Université de Grenoble, **2013**, 193 pages.
- ³¹ a) Yang, C.; Srinivasan, S.; Bocarsly, A. B.; Tulyani, S.; Benziger, J. B. *J. Membrane Sci.*, **2004**, 237, 145–161. b) Barron, O. ; Su, H. ; Linkov, V. ; Pollet, B. G. ; Pasupathi, S. *J. Power Sources*, **2015**, 278, 718–724.
- ³² Zriba, R. *Rapport de stage post-doctoral*, **2009**, 47 pages.

- ³³ Laflamme, P.; *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2012**, 133 pages.
- ³⁴ Gerhard, M.; Capehart, T. W.; Spino, C.; Chapaton, T. J.; Soldera, A.; **2008**, Brevet international No.: WO 2008/157194 A1. Office international des brevets.
- ³⁵ Sall, C. *Rapport de stage post-doctoral*, Université de Sherbrooke, **2011**, 46 pages.
- ³⁶ a) Stanmore, B.R. *Combustion and Flame*, **2004**, 136, 398–427. b) Seeker, W. R. Incineration of Hazardous Waste: Toxic Combustion By-products, Based on *the Proceedings of the First International Congress on Toxic Combustion By-products-Formation and Control*, University of California, Los Angeles, 26-29 août **1989**.
- ³⁷ S. Cabiddu, S. ; Melis, S. ; Piras, P. P. ; Sotgiu, F. *Synthesis*, **1982**, 7, 583 – 584.
- ³⁸ a) Prado, Y.; Daffé, N.; Michel, A.; Georgelin, T.; Yaacoub, N.; Grenèche, J.-M.; Choueikani, F.; Otero, E.; Ohresser, P.; Arrio, M.-A.; Cartier-dit-Moulin, C.; Sainctavit, P.; Fleury, B.; Dupuis, V.; Lisnard, L.; Fresnais, J. *Nature Comm.* **2015**, 6, 10139. b) Zheludev, N. I. *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.*, **2006**, 8, S1.
- ³⁹ a) Auwärter, W.; Seufert, K.; Bishoff, F.; Ecija, D.; Vijayarghavan, S.; Joshi, S.; Klappenberger, F.; Samudrala, N.; Barth, J.V. *Nature Nanotech.*, **2012**, 7, 41-46. b) Jeon, J.-R.; Calancea, S.; Panja, A.; Piñero Cruz, D. M.; Koumoussi, E. S.; Dechambenoit, P.; Coulon, C.; Wattraux, A.; Rosa, P.; Mathonière, C.; Clorac, R. *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 2463-2470. c) Levdecker, T.; Herder, M.; Pavlica, E.; Bratina, G.; Hecht, S.; Orgiu, E.; Samorì, P. *Nature Nanotech.* **2016**, 11, 769-776.
- ⁴⁰ a) Wang, H.Y.; Oster, G. *Nature*, **1998**, 396, 279-282. b) Nakamoto, R. K.; Baylis Scanlon, J. A.; Al-Shawi, M. K. *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, 476, 43–50.
- ⁴¹ Valeur, B. *La couleur dans tous ses éclats*, **2011**, Belin, Paris, 224 pages.
- ⁴² a) Karpe, S.; Oçafrain, M.; Smaali, K.; Lenfant, S.; Vuillaume, D.; Blanchard, P.; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3657-3659. b) Döbbelin, M. *et al. Nat. Commun.* **2016**, 7, 11090.
- ⁴³ Fulgides : Cordes, T.; Herzog, T. T.; Malkmus, S.; Draxler, S.; Brust, T.; Digirolamo, J.A.; Lees, W.J.; Braun, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 528-534.
- ⁴⁴ Spiropyranes : Klajn, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 148-184.
- ⁴⁵ Livoreil, A.; Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9399
- ⁴⁶ a) Gaviña, P.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3521. b) Durola, F.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3537.
- ⁴⁷ a) Lehn, Jean-Marie, *Polym. Int.*, **2002**, 51, 825–839. b) Ben L. Feringa, Wesley R. Browne, *Molecular Switches*, **2011**, 2nd Ed., Wiley-VCH.

- ⁴⁸ Castagner, B.; Cord, P.-P.; Doin, B.; Kozyreff, M. **1995**, Brevet Européen no EP 0420726(B1). Office européen des brevets.
- ⁴⁹ Valverde, I. E.; Bauman, A.; Kluba, C.; Vomstein, S.; Walter, M. A.; Mindt, T. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8957-8960.
- ⁵⁰ Godbout, C. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **2002**, 192 pages.
- ⁵¹ Gagneux, A.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956–5957.
- ⁵² Jabbari, A.; *Org. Chem. J.* **2010**, *1*, 6-14.
- ⁵³ Pine, S. H., *Organic Chemistry*, 5th ed., **1987**, Mc Graw-Hill, Inc., New-York, 1001-1006.
- ⁵⁴ a) Panek, J. S.; Yang, M.; Mulzer, I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4063-4064. b) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444-13445. c) Fava, C.; Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2731-2741.
- ⁵⁵ Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2791.
- ⁵⁶ Spino, C.; Tremblay, M.-C.; Gobdout, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2801–2804.
- ⁵⁷ Zhang, S.-L.; Deng, Z.-Q. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 7282-7294.
- ⁵⁸ Zhang, S.; Xie, H.; Song, A.; Wu, D.; Zhu, J.; Zhao, S.; Li, J.; Yu, X.; Wang, W. *Sci. China. Chem.* **2011**, *54*, 1932 – 1936.
- ⁵⁹ a) Pour la caractérisation de **3.37a** : Spivey, A. C.; Shukla, L.; Hayler, J. F. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 891–894. b) Pour la caractérisation de **3.37b** : Czuba, W.; Walkowicz, C. *Pol. J. Chem.* **1983**, *57*, 333 – 339.
- ⁶⁰ a) Hunt, D. A. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1989**, *21*, 705–749. b) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14–15.
- ⁶¹ Houa, J.; Fenga, C.; Lia, Z.; Fanga, Q.; Wanga, H.; Gua, G.; Shic, Y.; Liua, Pi.; Xua, F.; Yina, Z.; Shena, J.; Wanga, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3190-3200.
- ⁶² a) Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1195-1196. b) Warmerdan, E.G.J.C.; Brussee, J.; Kruse, C.G.; van der Gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 1063-1070.
- ⁶³ Sugiura, M. ; Kobayashi, S. ; Ollevier, T. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2015**, 1-10.
- ⁶⁴ a) Kitanosono, T.; Ollevier, T.; Kobayashi, S. *Chemistry - An Asian Journal*, **2013**, *8*, 3051-3062. b) Ollevier, T.; Nadeau, E.; Desyroy, V. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2007**, no pp. given.

- ⁶⁵ Ollevier, T. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2740-2755.
- ⁶⁶ a) Davies, L. S.; Gurnos, J. *J. Chem. Soc. C*. **1971**, 759-762. b) Junliang, W.; Wei, L. L.; Hongze, L.; Kim Le, M. H. ; Xue-Wei, L. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 853 – 856.
- ⁶⁷ Spino, C.; Godbout, C.; Beaulieu, C.; Harter, M.; Mwene-Mbeja, T. M.; Boisvert, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13312 – 13319.
- ⁶⁸ Gagnon, D. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2008**, 288 pages.
- ⁶⁹ Okutani, M.; Mori, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 442–444.
- ⁷⁰ a) Maddali, L. N. R.; Deepak, N. J.; Priyabrata, D. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2048–2051. b) Nauroozi, D.; Bruhn, C.; Fürmeier, S.; Holzhauer, J-U.; Faust, R. *J. Heterocyclic. Chem.* **2016**, *53*, 615 – 619.
- ⁷¹ Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H. ; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906-5925.
- ⁷² Léveillé, P. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2016**, 347 pages.
- ⁷³ Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis* **1967**, John Wiley & Sons, vol. *1*, 446.
- ⁷⁴ Lauzon, S. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **2006**, 194 pages.
- ⁷⁵ Moudam, O. *Thèse de doctorat*, Université Paul Sabatier -Toulouse III, **2007**, 135 pages.
- ⁷⁶ Valeurs A : a) Eliel, E. L. ; Wilern, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, **1994**, Wiley, New-York, 1267 pages. b) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, **1965**, Interscience Publishers, New-York, 524 pages. c) Hirsch, J. A. *Topics in Stereochemistry*, **1967**, 1st Ed., John Wiley & Sons, Inc, p. 199. d) Romers, C.; Altona, C. ; Buys, H. R.; Havinga, E. *Topics in Stereochemistry*, **1969**, 4th Ed., John Wiley & Sons, Inc, p. 40.
- ⁷⁷ a) Quinn, H. W.; McIntyre, J.S.; Peterson, D. J. *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2896-2910. b) Quinn, H. W.; VanGilder, R. L. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 4691-4694.
- ⁷⁸ Prichard, W. H.; Orville-Thomas, W. J. *Theoret. Chim. Acta*, **1965**, *3*, 426-431.
- ⁷⁹ a) Gronnier, C. *Thèse de doctorat*, École Polytechnique, Université de Paris-Saclay, **2013**, 435 pages. b) Hampton, C. S.; Harmata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 549-552.
- ⁸⁰ Amans, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1453-1456.
- ⁸¹ Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre. A.; Pedro J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6674–6677.
- ⁸² Arai, N.; Azuma, K.; Nii, N.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7457 –7460.
- ⁸³ Hadimani, M.B. ; Mukherjee, R. ; Banerjee, R. ; Shanan, M.E. ; Aly, O.M. ; Bruce, K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5870-5873.
- ⁸⁴ Woulfe S.R.; Miller, M.J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1447-1453

- ⁸⁵ Guo, J. ; Wang, B. ; Bi, J. ; Zhang, C. ; Zhang, H. ; Bai, C. ; Hu, Y. ; Zhang, X. *Polymer (U. K.)*, **2015**, 59, 124-132.
- ⁸⁶ Mao, J.; Liu, F. ; Wang, M. ; Wu, L. ; Zhang, B. ; Liu, S. ; Zhang, J. ; Bian, Q. ; Walsh, Patrick, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 17662-17668.
- ⁸⁷ Ye, Y.Q. ; Koshino, H. ; Onose, J.-I. ; Yoshikawa, K. ; Abe, N.; Takahashi, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2010**, 74, 140-146.
- ⁸⁸ Cavalieri, E. ; Rogan, E. **2005**, Brevet Américain No. : US 2005/0164911 A1. Office américain des brevets, p 31-37.
- ⁸⁹ Huang, Z.; Kwon, O.; E. ; Kenneth V.N.; Lumb, J.-P. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 5871-5885.
- ⁹⁰ Abraham, C.J.; Paull, D.H.; Bekele, T.; Scerba, M.T.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 17085-17099.
- ⁹¹ Kashabek, S.R. ; Reineke, W. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4001-4003
- ⁹² : a) Tapanee Maibunkaew *et al.* *Synlett*, **2014**, 25, 1769–1775 b) Yin, Z.; Zhang, J.; Wu, J.; Green, R. ; Li, S. ; Zheng, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 2854-2858.
- ⁹³ a) Beshai, M.; Dhudshia, B.; Mills, R.; Thadani, A.N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6794–6796. b) Hayford, A.; Kaloko, J.; El-Kazaz Jr.S.; Bass, G.; Harrison, C.; Corprew, T. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2671–2673.
- ⁹⁴ Spino, C.; Granger, M.-C.; Tremblay, M.-C. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4735 – 4737.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Anhydride trifluorométhanesulfonique	P ₂ O ₅
Benzène	Hydrure de calcium
Chloroformate d'éthyle	(aucun)
Dichloroéthane	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Méthanol	Mg ⁰ et I ₂
Pyridine	Hydrure de calcium
Oxychlorure de phosphore	(aucun)
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydrure de calcium
Toluène	Hydrure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicyle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO₄ ou dans une solution de vanilline, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 µm, Silicyle).

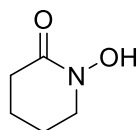
Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure de potassium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique

nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,16 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.]

Modes opératoires

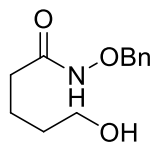
Composés du chapitre 1.

1-Hydroxypiperidin-2-one (1.1)

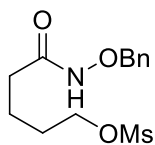


O-Benzylhydroxamate **1.51** (8.00 g, 38.98 mmol) was dissolved in EtOH (300 mL). Enough Pd/C 10% was added to obtained a dark suspension. Argon atmosphere was replaced with hydrogen (1 atm) and the suspension was stirred until completion. Hydrogen atmosphere was replaced with argon and the suspension was filtered through a celite® pad. The clear ethanol solution was concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (AcOEt/hexanes : 80/20) gave product **1.1** (4.32 g, 96%) as white solid. Sublimation under low pressure (0.1 mmHg, 50 °C) gave pure compound. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.86 (s, 1H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 – 1.65 (m, 4H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸³

N-(Benzyloxy)-5-hydroxypentanamide (1.49)

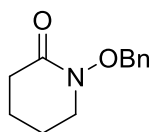


Lactone **1.48** (5 mL, 5.53 g, 55.18 mmol) and *O*-benzylhydroxylamine (6.80 g, 55.18 mmol) were dissolved in dry THF (500 mL) at 0 °C. A solution of AlMe_3 in hexanes (2M, 30.35 mL, 60.70 mmol) was added dropwise at 0 °C and stirred at this temperature for 10 min. The solution was stirred for 18 h at rt, quenched with HCl_{aq} 0.5 mol·L⁻¹ (100 mL) and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. A colorless oil was recovered (13.2 g, quantitative yield) and used without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) : 8.92 (s, 1H), 5.38 – 5.36 (m, 5H), 4.86 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H). Physical and spectral data match those previously reported.^{14b}



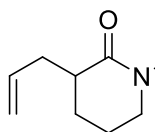
5-(Benzyloxycarbonylamino)-5-oxopentyl methanesulfonate (**1.50**)

Alcohol **1.49** (12.32 g, 55.18 mmol) was dissolved in dry DCM (300 mL) and dry molecular sieve (4 Å) was added. Et₃N (9.24 mL, 66.22 mmol), DMAP (2.0 g, 16.5 mmol) and MsCl (4.70 mL, 60.70 mmol) were added at 0 °C in that order. The solution was allowed to warm to rt and stirred for 14 h. The solution was quenched with HCl_{aq} 0.5 mol•L⁻¹ (100 mL), extracted with DCM (3x40 mL). The combined organic phases were washed with HCl_{aq} 0.5 mol•L⁻¹, NaHCO₃, brine and then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (AcOEt/hexanes : 80/20) gave mesylate **1.50** (12.05 g, 72%) as yellow oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 4.87 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.72 (s, 4H). Physical and spectral data match those previously reported.^{14b}



1-(Benzyloxy)piperidin-2-one (**1.51**)

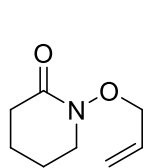
Mesylate **1.50** (12.05 g, 39.99 mmol) was dissolved in dry THF (250 mL). NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.24 g, 56.0 mmol) was added slowly at 0 °C. The mixture was stirred for 14 h at rt and then quenched with water (200 mL), extracted with AcOEt (3x100 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give product **1.51** (8.00 g, 97%) as off-white solid. The solid was used in next step without further purification. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.40 (ddd, *J* = 7.0, 6.5, 3.0 Hz, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 4H). Physical and spectral data match those previously reported.^{14b}



3-Allyl-1-hydroxypiperidin-2-one (**1.52**)

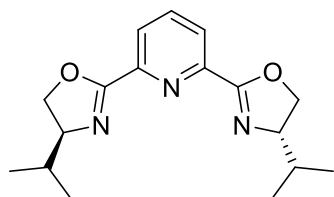
General procedure: Hydroxamic acid **1.1** (1.00 eq) was dissolved in dry THF (0.1 mol•L⁻¹) and dry molecular sieve (4 Å) was added. A solution of *n*-BuLi (2.05 eq) was added dropwise at 0 °C and then the solution was stirred for 30 min. A solution of dry ZnBr₂ (1.05 eq) in dry THF was added and then the ligand (1.05 eq) was added at 0 °C. The colored solution was stirred for 30 min. AllylBr (1.00 eq) was added at 0 °C and then the solution was allowed to warm to rt and stirred for 14 h. The solution was quenched with HCl_{aq} 1 mol•L⁻¹ (5-10 eq) and directly concentrated under vacuum. The residue was dissolved in CHCl₃/HCl 3 mol•L⁻¹ (1:1 v/v) and stirred for 4 h and then extracted with CHCl₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (AcOEt/hexanes 80/20) gave the desired compound **1.52** as yellow oil. ¹H-NMR (300

MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.82 (br s, 1H), 5.75 (dddd, J = 17.0, 10.0, 7.5, 6.5 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 11.0, 6.5, 1.5 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.77 (m, 3H), 1.56 (m, 1H). ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.0 (s), 135.74 (d), 117.4 (t), 49.6 (t), 40.4 (d), 35.7 (t), 25.5 (t), 21.2 (t). **IR** ν (cm⁻¹) 997, 1627, 3030-3280, 3075. **LRMS** (m/z, relative intensity): 155.0 ([M⁺], 80%), 138.1 ([M⁺ – OH], 30%), 120.1 (35%), 110.1 ([M⁺ – OH – CO], 100%), 86.1 (50%), 67.1 (65%). **HRMS** calcd for C₈H₁₃NO₂ : 315.0294 g.mol⁻¹ (MNa⁺), found : 315.0287 g.mol⁻¹ (MNa⁺).



1-(Allyloxy)piperidin-2-one (**1.53**)⁸⁴

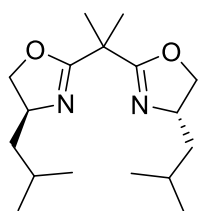
Hydroxamic acid **1.1** (111 mg, 0.96 mmol) was dissolved in THF/water (1:1, 5 mL). K₂CO₃ (149 mg, 1.08 mmol) was added and then the homogeneous colorless solution was stirred for 15 min. AllylBr (0.10 mL, 1.16 mmol). After 18 h of stirring, the white mixture was quenched with AcOEt (20 mL), washed with water (2x10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give product **1.53** (123 mg, 87%) as yellow oil. No purification was performed for this compound. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.92 (ddt, J = 17.0, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 17.0, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.50 (m, 2H). ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.1 (s), 132.4, (d) 120.14 (t), 74.6 (t), 50.36 (t), 33.1 (t), 23.8 (t), 21.0 (t). **IR** ν (cm⁻¹) : 1097, 1606, 2867, 2947. **LRMS** (m/z, relative intensity) : 155.0 ([M⁺], 1%), 98.1 ([M⁺ – OAllyl], 100%,), 84.1 (70%), 70.1 ([M⁺ – OH – CO], 40%).



2,6-bis((*S*)-4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridine (**1.66**)

ZnCl₂ (306 mg, 2.24 mmol) was heated under vacuum until melting. The r.b. flask was cooled to rt under vacuum. 1,2-dichlorobenzene (45 mL), 2,6-dicyanopyridine (1.206 g, 9.34 mmol) and L-valinol (2.679 g, 25.97 mmol) were added and the resulting orange solution was heated to reflux for 14 h. The green solution was cooled to rt and directly concentrated under vacuum. The green residue was dissolved in DCM, washed with water and brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (AcOEt/MeOH/NH₄OH : 90/9/1) of the pale yellow solid gave PyBox ligand **1.66** (1.89 g, 67%) as white solid. Recrystallization (EtOH/H₂O)

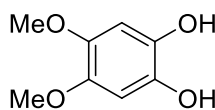
gave pure ligand **1.66**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 2H), 4.17 (ddd, $J = 18.0, 16.0, 8.5$ Hz, 4H), 1.87 (dq, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸⁵



(4*S*,4'*S*)-2,2'-(Propane-2,2-diyl)bis(4-isobutyl-4,5-dihydrooxazole) (1.67)

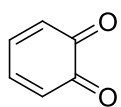
Same procedure as per **1.66**, L-leucinol (1.09 g, 9.30 mmol) and dimethylmalononitrile (350, 3.72 mmol) were used instead of L-valinol and 2,6-dicyanopyridine to give the Box ligand **1.67** (763 mg, 70%) as yellow oil. Distillation under low pressure (120 °C, 0.1 mmHg) gave pure ligand **1.67**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.31 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 13.5, 8.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.76 – 1.55 (m, 1H), 1.28 (ddd, $J = 13.5, 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸⁶

Composés du chapitre 2.



4,5-Dimethoxybenzene-1,2-diol (2.14)

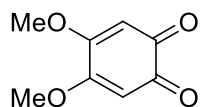
Dimethoxy-*o*-benzoquinone **2.28** (1.01 g, 6.01 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL). A solution of Na_2SO_4 , H_2O (4.38 g, 22.8 mmol) in water (15 mL) was added dropwise at rt and then stirred for 45 min. The dark brown solution was quenched with solid NH_4Cl and stirred for 10 min. Cold Et_2O (100 mL) was added to precipitated the dimethoxy-*o*-benzoquinone. The solid was removed by filtration, washed with Et_2O . The filtrate was saturated with NaCl and the aqueous phase was extracted with Et_2O , dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum to give catechol **2.14** (760 mg, 74%) as brown solid. The crude compound was used without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.54 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 6H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸⁷



***o*-Benzoquinone (2.23)**

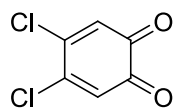
Pyrocatechol **2.29** (122 mg, 1.11 mmol) was dissolved in dry DMF (8 mL) at 0 °C. Ag_2O (1.03 g, 4.44 mmol) was added. The mixture dark mixture was stirred for 30 min at rt and then filtered. The resulting red solution didn't contain any traces of pyrocatechol **2.29** and was used

immediately (quantitative yield was assumed), due to the instability of *o*-benzoquinone. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.05 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 2H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸⁸



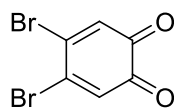
4,5-Dimethoxy-*o*-benzoquinone (2.28)

Pyrocatechol **2.29** (10.70 g, 97.21 mmol) was dissolved in methanol (500 mL). A solution of NaIO₃ (40.4 g, 204 mmol) in methanol (500 mL) was added at rt and then the dark yellow suspension was heated to reflux for 24 h. The dark mixture was cooled and filtered over Celite®. The methanol was partially evaporated (until 50 mL in the flask) and cold Et₂O (100 mL) was added. The resulting solid was filtered and washed with Et₂O to give *o*-benzoquinone **2.28** (5.74 g, 35%) as brown solid. The crude compound was used without further purification. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.76 (s, 2H), 3.90 (s, 6H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸⁹



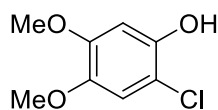
4,5-Dichloro-*o*-benzoquinone (2.26a)

Dichlorocatechol **2.22a** (102 mg, 0.57 mmol) and TEAB (12 mg, 0.06 mmol) were dissolved in DCM (2 mL). An aqueous solution (2 mL) of NaIO₄ (161 mg, 0.75 mmol) was added. The resulting dark red solution was stirred for 1 h at rt and then the solution was quenched with DCM (2 mL), extracted with DCM (2x2 mL). Combined organic phases were washed with water (3 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give *o*-benzoquinone **2.26a** (109 mg, quantitative yield) as red solid. Due to the high reactivity of *o*-benzoquinone, the crude compound was immediately used without further purification. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.76 (s, 2H). Physical and spectral data match those previously reported.⁹⁰



4,5-Dibromo-*o*-benzoquinone (2.26b)⁹¹

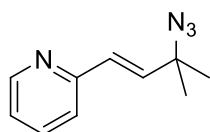
Same procedure as per **2.26a**, **2.22b** (200 mg, 0.75 mmol) was used instead of **2.22a** to give *o*-benzoquinone **2.26b** (189 mg, 95%) as orange solid. The crude compound was immediately used without further purification. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.03 (s, 2H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 176.0 (s), 141.9 (s), 132.3 (d).



2-Chloro-4,5-dimethoxyphenol (**2.49**)^{92a}

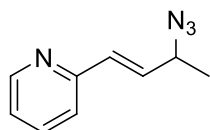
3,4-dimethoxyphenol (552 mg, 3.58 mmol) and *N*-chlorosuccinimide (526 mg, 3.94 mmol) were dissolved in dry acetonitrile (7 mL). TMSCl (0.05 mL, 0.36 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h at rt and then quenched with hexanes (30 mL), concentrated under vacuum. Flash chromatography (AcOEt/hexanes : 30/70) of the residue gave chlorophenol **2.49** (289 mg, 43 %) as brown oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). Physical and spectral data match those previously reported.^{92b}

Composés du chapitre 3.



(*E*)-2-(3-Azido-3-methylbut-1-enyl)pyridine (**3.30a**)⁶¹

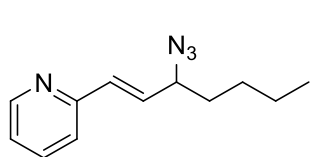
Allylic alcohol **3.34a** (89 mg, 0.55 mmol) and diphenylphosphoryl azide (DPPA) (123 μL, 0.57 mmol) were dissolved in dry toluene (0.5 mmol•mL⁻¹) and cooled to 0 °C. DBU (86 μL, 0.57 mmol) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 2 h then at rt overnight. The reaction was quenched by addition of water and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Et₂O/Hexanes : 4/6) gave azide **3.30a** (13 mg, 13%) as colorless oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.57 (ddd, *J* = 5.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (m, *J* = 8.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H). ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 149.8 (d), 137.2 (d), 136.8 (d), 130.0 (d), 128.7 (d), 122.6 (d), 122.4 (d), 62.0 (d), 26.8 (q). IR ν (cm⁻¹) 2093. HRMS unstable.



(±)-(*E*)-2-(3-Azidobut-1-enyl)pyridine (**3.30b**)

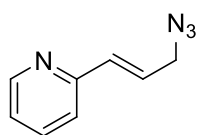
Same procedure as per **3.30a**, allylic alcohol **3.34b** (225 mg, 1.51 mmol) was used instead of **3.34a** to give azide **3.30b** (184 mg, 70%) as pale orange oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.57 (ddd, *J* = 5.0, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.67 (m, 2H), 4.27 – 4.18 (m, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 154.6 (s), 149.8 (d), 136.8 (d), 132.9

(d), 131.5 (d), 122.7 (d), 122.3 (d), 59.2 (d), 20.1 (q). **IR** ν (cm⁻¹) 2095. **HRMS** calcd: 349.1884 g•mol⁻¹ (M₂H⁺), found: 349.0602 g•mol⁻¹ (M₂H⁺).



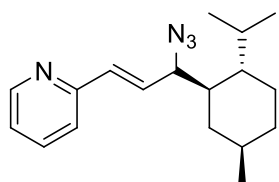
(±)-(E)-2-(3-Azidohept-1-enyl)pyridine (3.30d)

Same procedure as per **3.30a**, allylic alcohol **3.30d** (190 mg, 0.99 mmol) was used instead of **3.34a** to give azide **3.30d** (147 mg, 68%) as yellow oil. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.53 (ddd, J = 5.0, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 8.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (m, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.55 (m, 2H), 4.34 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.65 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 154.5 (s), 149.8 (d), 136.69 (d), 132.4 (d), 131.9 (d), 122.7 (d), 122.22 (d), 64.4 (d), 34.4 (t), 28.1 (t), 22.5 (t), 14.0 (q). **IR** ν (cm⁻¹) 2095.



(E)-2-(3-Azidoprop-1-enyl)pyridine (3.30e)

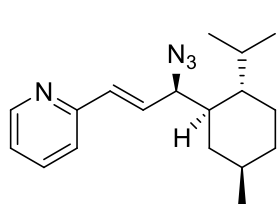
Same procedure as per **3.30a**, allylic alcohol **3.34e** (181 mg, 1.34 mmol) was used instead of **3.34a** to give azide **3.30e** (124 mg, 58%) as colorless oil. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.55 (ddd, J = 6.5, 2.0, 10 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 6.5, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (ddt, J = 8.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 15.5, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 15.5, 1.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.0 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 154.4 (s), 149.8 (d), 136.7 (d), 133.5 (d), 127.2 (d), 122.7 (d), 122.1 (d), 52.6 (t). **IR** ν (cm⁻¹) 2095. **HRMS** calcd for C₈H₈N₄ : 161.0822 (MH⁺), found : 161.0824 (MNa⁺).



1-Azido-1-(3-para-menthyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-ene (3.30f)⁵⁰

Allylic alcohol (160 mg, 0.59 mmol) and triphenylphosphine (307 mg, 1.17 mmol) was dissolved in freshly distilled benzene (6 mL) and cooled to 0 °C. A solution of HN₃ in benzene (1.66 mol•L⁻¹, 0.53 mL, 0.88 mmol) and a solution of DEAD in toluene (2.2 mol•L⁻¹, 53 mL, 1.17 mmol ;) were both added dropwise at 0 °C. The orange solution was stirred for 3h from 0 °C to room temperature. The mixture was quenched with saturated Na₂CO₃ (10 mL) and extracted with Et₂O (3x10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The orange semi-solid obtained was purified by column chromatography (Silica pretreated with Et₃N ; EtOAc/Hexanes 5 : 95 to 10 : 90) to give azide

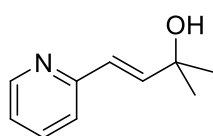
3.30f (130 mg, 74%) as pale yellow oil. Major diastereomer (**S**)-**3.30f** : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.69 – 8.42 (m, 1H), 7.64 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 7.5, 4.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 – 6.65 (m, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 2H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 14H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 154.6 (s), 149.8 (d), 136.7 (d), 133.7 (d), 131.9 (d), 122.66 (d), 122.3 (d), 65.2 (d), 43.8 (d), 43.5 (d), 35.1 (t), 35.0 (t), 32.6 (d), 26.5 (d), 24.2 (t), 22.7 (q), 21.5 (q), 15.3 (q). IR ν (cm^{-1}) 2089. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4$ (**d1-3.30f**) : 300.2293 (MH^+), found : 300.2302 (MH^+). Minor diastereomer (**R**)-**3.30f** : $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 154.7 (s), 149.8 (d), 136.8 (d), 133.7 (d), 131.9 (d), 122.6 (d), 122.4 (d), 64.5 (d), 44.2 (d), 43.6 (d), 43.5 (d), 35.0 (t), 34.8 (t), 26.6 (d), 24.2 (t), 22.7 (q), 21.5 (q), 15.4 (q).



(1S)-1-Azido-1-(3-*para*-menthyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-ene ((S)-3.30f)

Same procedure as per **3.30f**, allylic alcohol (**R**)-**3.34f** (119 mg, 0.44 mmol) was used instead of **3.34f** to give the desired azide (**S**)-**3.30f** (90 mg, 69%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.69 – 8.42 (m, 1H), 7.64 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H),

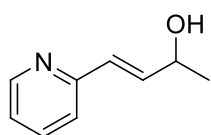
7.29 (dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 7.5, 4.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 – 6.65 (m, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 2H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 14H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 154.7 (s), 149.7 (d), 136.7 (d), 133.7 (d), 131.9 (d), 122.5 (d), 122.3 (d), 64.5 (d), 44.2 (d), 43.5 (d), 35.00 (t), 34.8 (t), 32.7 (d), 26.6 (t), 24.2 (t), 22.7 (q), 21.5 (q), 15.4 (q).



(E)-2-Methyl-4-(pyridin-2-yl)but-3-en-2-ol (3.34a)

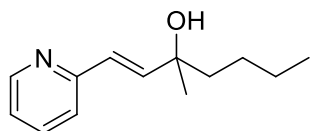
A r.b. flask was dried with LiCl (173 mg, 4.08 mmol) and charged with enone **3.35a** (200 mg, 1.36 mmol) in THF ($0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), flushed with argon and cooled to -78°C . MeLi in hexanes ($1.54 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 1.00 mL, 1.54 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and Et_2O . The aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum to give yellow oil. Flash chromatography (Hexanes/ Et_2O 2:8) of the residue gave alcohol **3.34a** (200 mg, 90%) as colorless oil. Distillation under low pressure (150°C , 0.1 mm Hg) gave pure alcohol **3.34a** for characterisation. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.51 (ddd, $J = 5.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 7.5,$

5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.42 (s, 6H).. ^{13}C -NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155.6 (s), 149.5 (d), 142.41 (d), 136.7 (d), 126.2 (d), 122.1 (d), 121.9 (d), 71.1 (s), 29.9 (q). IR ν (cm^{-1}) 3645-3016. HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$: 186.0889 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+), found : 186.0889 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+).



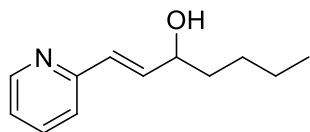
(E)-4-(Pyridin-2-yl)but-3-en-2-ol (3.34b)

A r.b. flask was charged with enone **3.35a** (353 mg, 2.40 mmol) in MeOH (25 mL) flushed with argon and cooled to 0 °C. $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (283 mg, 2.64 mmol) was added. After dissolution, NaBH_4 (99.8 mg, 2.64 mmol) was slowly added. The mixture was stirred for 1.5 h at 0°C. The reaction was quenched with DCM and evaporated under vacuum. The resulting white solid was added to a mixture of Et_2O and saturated aqueous sodium bicarbonate. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum to give colorless oil. Flash chromatography (Hexanes/ Et_2O 2:8) of the residue gave alcohol **3.34b** (350 mg, 98%) as colorless oil. Distillation under low pressure (150 °C, 0.1 mm Hg) gave pure alcohol **3.34b** for characterisation. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.52 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.5, 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 16.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.54 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155.4 (s), 149.5 (d), 138.7 (d), 136.7 (d), 128.6 (d), 122.3 (d), 121.8 (d), 68.3 (d), 23.4 (q). IR ν (cm^{-1}) 3608-3338. HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: 172.0733 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+), found : 172.0733 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+).



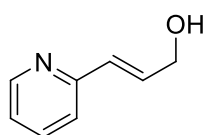
(E)-3-Methyl-1-(pyridin-2-yl)hept-1-en-3-ol (3.34c)

Same procedure as per **3.34a**, n -Buli in hexanes ($2.35 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 1.21 mL, 2.85 mmol) was added to enone **3.35a** (350 mg, 2.38 mmol) instead of MeLi to give the unstable alcohol **3.34c** (414 mg, 85%) as colorless oil. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.55 (ddd, $J = 5.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 7.5, 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 3H), 1.40 – 1.25 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155.6 (s), 149.6 (d), 141.5 (d), 136.7 (d), 127.0 (d), 122.1 (d), 122.12 (d), 73.5 (s), 42.6 (t), 28.4 (q), 26.3 (t), 23.3 (t), 14.2 (q). IR ν (cm^{-1}) 3564-3077.



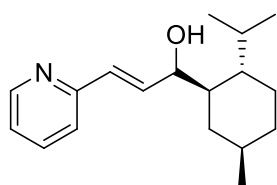
(E)-1-(Pyridin-2-yl)hept-1-en-3-ol (3.34d)

Same procedure as per **3.34a**, enal **3.34b** (200 mg, 1.50 mmol) was used instead of enone **3.35a** and *n*-Buli in hexanes (2.35 mol•L⁻¹, 0.70 mL, 1.65 mmol) was used instead of MeLi to give alcohol **3.34d** (192 mg, 67%) as colorless oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.53 (ddd, *J* = 5.0, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (s br, 1H), 1.65 (m, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.51 – 1.20 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 155.4 (s), 149.6 (d), 137.6 (d), 136.7 (d), 129.5 (d), 122.2 (d), 121.8 (d), 72.5 (d), 37.1 (t), 27.7 (t), 22.8 (t), 14.2 (q). IR ν (cm⁻¹) 3555-3093. HRMS calcd for C₁₂H₁₇NO : 192.1383 g•mol⁻¹ (MH⁺), found : 192.1389 g•mol⁻¹ (MH⁺).



(E)-3-(Pyridin-2-yl)prop-2-en-1-ol (3.34e)

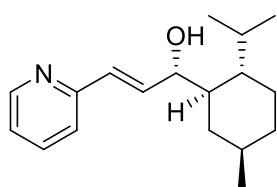
Same procedure as per **3.34b**, enal **3.35b** (309 mg, 2.32 mmol) was used instead of enone **3.35a** to give alcohol **3.34e** (219 mg, 70%) as colorless oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.47 (ddd, *J* = 5.0, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.85 – 6.66 (m, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H). ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 155.5 (s), 149.2 (d), 136.8 (d), 134.7 (d), 129.3 (d), 122.2 (d), 121.6 (d), 62.7 (t). IR ν (cm⁻¹) 3609-2973. HRMS calcd for C₈H₉NO : 136.0757 g•mol⁻¹ (MH⁺), found : 136.0760 g•mol⁻¹ (MH⁺).



1-(3-*para*-Menthyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-ol (3.34f)

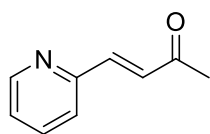
Propargylic alcohol **3.52** (1.0 eq) was dissolved in dry THF (0.05 mmol.mL⁻¹) and cooled to 0 °C. A solution of Red-AlTM in toluene (3 mol•L⁻¹, 2.2 eq.) was added. The solution was stirred at 0 °C for 30 min, and at rt for 30 min. The mixture was quenched by addition of brine. The mixture was extracted with Et₂O and washed with water and brine. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The oil was purified by column chromatography (EtOAc/Hexanes 1 : 9) to yield alcohol **3.34f** as colorless oil (74%).

Alternatively, the mixture can be quenched by addition of Et₂O (same volume as THF) and filtered through a pas of Celite[®] and rinsed with Et₂O. The solution was concentrated under reduced pressure and dried under vacuum to afford a pure colorless oil (99%). Major diastereomer (**R**)-**3.34f** δ (ppm) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.54 (ddd, *J* = 5.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 16.0, 1.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 2.25 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.57 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 2H), 1.00 – 0.71 (m, 12H). ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) 155.5 (s), 149.5 (d), 138.1 (d), 136.7 (d), 128.7 (d), 122.04 (d), 121.9 (d), 70.8 (d), 44.6 (d), 43.1 (d), 35.3 (t), 33.9 (t), 32.9 (d), 26.5 (d), 24.4 (t), 22.9 (q), 21.7 (q), 15.6 (q). IR ν (cm⁻¹) 3562-3061. HRMS calcd for C₁₈H₂₇NO : 296.1985 g•mol⁻¹ (MNa⁺), found : 296.1990 g•mol⁻¹ (MNa⁺). Minor diastereomer (**S**)-**3.34f** : ¹³C-NMR δ (ppm) : 155.5 (s), 149.6 (d), 136.7 (d), 134.2 (d), 130.5 (d), 122.2 (d), 122.0 (d), 71.6 (d), 45.5 (d), 44.0 (d), 35.28 (t), 34.3 (t), 32.7 (d), 26.6 (d), 24.4 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 15.4 (q).



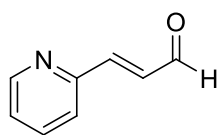
(1R)-1-(3-*para*-Menthyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-ol ((R)-3.34f)

To a stirred solution of enone **3.35c** (360 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq) in dry THF (13 mL), was added a solution of Super-Hydride[®] in THF (1.0 M, 1.59 mL, 1.59 mmol, 1.2 eq) over 10 min. This mixture was stirred for 2 h at rt and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water (5 mL) and H₂O₂ solution (30%, 5 mL), stirred for 1h at rt and poured into an aqueous saturated solution of NaHCO₃. The resulting solution was extracted with Et₂O, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (AcOEt/hexanes 3:7) of the residue gave alcohol (**R**)-**3.34f** as colorless oil (127 mg, 35% yield). This alcohol was used in the next step without further purification. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (dt, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 1.03 (dd, *J* = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).



(*E*)-4-(Pyridin-2-yl)but-3-en-2-one (3.35a)

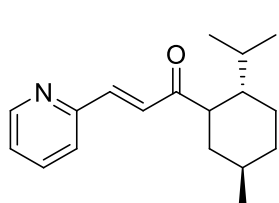
To a stirred suspension of NaH (273 mg, 6.83 mmol) in dry THF (15 mL), diethyl(2-oxopropyl)phosphonate (1.03 mL, 5.78 mmol) was added dropwise at 0 °C (the white suspension turned to a colorless solution). After 5 min. 2-pyridinecarboxaldehyde **3.36** (0.50 mL, 5.26 mmol) in THF (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before it was allowed to reach rt and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with water (20 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Hexanes/EtOAc 7:3) of the residue gave enone **3.35a** as yellow oil (761 mg, 98%). Distillation under low pressure gave pure **3.35a** for characterisation. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.31 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.64 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (m, 1H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.2 (t), 124.3 (d), 124.4 (d), 130.2 (d), 136.9 (d), 142.0 (d), 150.2 (d), 153.2 (s), 198.6 (s). **IR** ν (cm⁻¹) 1670. **HRMS** calcd for C₉H₉NO : 148.0757 g•mol⁻¹ (MH⁺), found : 148.0760 g•mol⁻¹ (MH⁺). Physical and spectral data match those previously reported.⁵⁷



(*E*)-3-(Pyridin-2-yl)acrylaldehyde (3.35b)

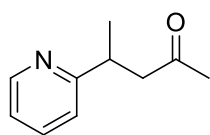
To a stirred solution of (formylmethyl)triphenylphosphonium chloride (3.58 g, 10.5 mmol) in DCM (40 mL), Et₃N (3.0 mL, 21.6 mmol) was added and the dark-red solution was stirred for 30 min. In an other flask, 2-pyridinecarboxaldehyde **3.36** (1.00 mL, 10.5 mmol) was dissolved in DCM (70 mL) and cooled to 0 °C. The first solution was added slowly to the second and stirred at rt overnight. The resulting solution was quenched with water (100 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic phases were washed with a mixture of brine and saturated NaHCO₃ (1 :1, 50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Hexanes/EtOAc : 7/3) of the dark residue gave enal **3.35b** (1.00 g, 71%) as brown semi-solid. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 9.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.6 (d), 152.8 (s), 151.3 (d), 150.5 (d), 137.0 (d), 131.8 (d), 124.9 (d), 124.3 (d). **IR**

ν (cm⁻¹) 1683. **HRMS** calcd for C₈H₉NO : 271.1441 g•mol⁻¹ (M₂H⁺, dimer), found : 271.1866 g•mol⁻¹ (M₂H⁺, dimer). Physical and spectral data match those previously reported.⁵⁸



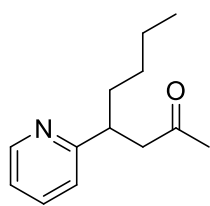
(*E*)-1-(3-*para*-Menthyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (3.35c)⁵⁰

To a stirred solution of allylic alcohol **3.34f** (600 mg, 2.19 mmol) in dry DCM (20 mL) was added DMP (1.64 g, 3.29 mmol). The mixture was stirred for 2h at rt and then quenched with saturated NaHCO₃. Extracted with DCM, washed with a 10% solution of Na₂SO₃ and dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Hexanes/EtOAc 7:3) of the residue gave enone **3.35c** (363 mg, 61%) as yellow oil, not pure enough for characterisation but enough for the next step. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 2.76 (td, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.54 (m, 6H), 1.50 – 1.33 (m, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 3H), 0.90 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 204.2, 153.3, 150.1, 140.89, 136.9, 128.5, 124.9, 124.3, 53.3, 43.8, 38.7, 34.7, 32.5, 29.0, 24.1, 22.4, 21.5, 16.3.



4-(Pyridin-2-yl)pentan-2-one (3.37a)

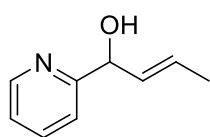
Undesired product obtained during the preparation of **3.34a** if LiCl wasn't used. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.50 (ddd, J = 5.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 3.44 (sext, J = 7.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 17.0, 7.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 208.2 (s), 164.9 (d), 149.2 (d), 136.6 (d), 122.4 (d), 121.5 (d), 49.8 (t), 37.1 (q), 30.7 (d), 21.2 (q). **IR** ν (cm⁻¹) 1712. **HRMS** calcd for C₁₀H₁₃NO : 186.0889 g•mol⁻¹ (MNa⁺), found : 186.0896 g•mol⁻¹ (MNa⁺). Physical and spectral data match those previously reported.^{59a}



4-(Pyridin-2-yl)octan-2-one (3.37b)

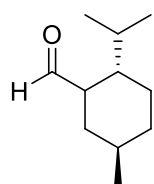
Undesired product obtained during the preparation of **3.34c** if LiCl wasn't used. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.49 (ddd, J = 5.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 3.25 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 17.0, 5.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.75

– 1.50 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 208.3 (s), 163.8 (d), 149.3 (d), 136.2 (d), 123.7 (d), 121.4 (d), 48.7 (t), 42.6 (d), 35.4 (t), 30.7 (q), 29.6 (t), 22.7 (t), 14.1 (q). Physical and spectral data match those previously reported.^{59b}



(*E*)-1-(Pyridin-2-yl)but-2-en-1-ol (3.41a)

To a solution of 2-bromopyridine **3.39** (500 mg, 3.16 mmol) in dry THF (30 mL), *n*-BuLi in hexanes ($2.25 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 1.48 mL, 3.32 mmol) was added at -78°C and stirred for 1h. Crotonaldéhyde **3.40** (0.15 mL, 3.16 mmol) was added at -78°C , the resulting orange solution was stirred overnight from -78°C to rt. The colorless solution was quenched with water (20 mL) and extracted with AcOEt (3x20 mL). Organic phase was washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a brown oil (441 mg). Flash chromatography (Hexanes/EtOAc 8:2) of the residue gave alcohol **3.41a** (262 mg, 56%) as colorless oil. Distillation under low pressure (120°C , 0.1 mmHg) give more pure sample for characterisation. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.51 (ddd, $J = 5.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 8.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 7.5, 5.0, 0.5$ Hz, 1H), 5.87 (dq, $J = 14.0, 6.5, 0.5$ Hz, 1H), 5.56 (ddd, $J = 15.0, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 160.8 (s), 148.1 (d), 136.8 (d), 132.7 (d), 128.9 (d), 122.4 (d), 121.0 (d), 74.1 (d), 17.8 (q). **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: $172.0733 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+), found : $172.0735 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+). Physical and spectral data match those previously reported.⁶⁶

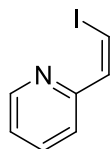


(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanecarbaldehyde (3.47)⁶⁷

To a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (3.11 g, 9.08 mmol) in dry THF (20 mL), cooled to 0°C , was added dropwise a solution of *n*-BuLi in hexanes ($2.30 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 3.95 mL, 9.08 mmol). The red solution was stirred 30 min at 0°C and (-)-menthone (1.00 mg, 6.48 mmol) was added over 5 min. The reaction mixture was stirred for 10 h at rt and then quenched with $\text{HCl}_{\text{aq}} 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, extracted with diethyl ether (3x), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated partially under reduced pressure. The residue was filtered to remove the solid triphenyl phosphine oxide and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The enol ether obtained was then dissolved in chloroform (10 mL) and then $\text{HCl}_{\text{aq}} 3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (1.5 mL) was added. The solution was stirred 4 h at rt and the chloroform was evaporated. Diethyl ether and water were added

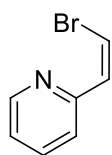
and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x) and the combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (AcOEt/hexanes : 1/20) to give aldehyde **3.47** (974 mg, 89%) as colorless oil. Distillation under low pressure gave pure aldehyde **3.47**. **¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.49 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.24 (tt, 1H, J = 11.5, 4.5 Hz), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.54 (tt, 1H, J = 11.5, 3.2 Hz), 1.47-1.26 (m, 2H), 1.17-0.88 (m, 2H), 0.92 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 0.80 (d, 3H, J = 7.5 Hz) ; **¹³C-NMR** (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) : 206.0 (s), 54.1 (d), 43.1 (d), 35.5 (t), 34.9 (t), 32.0 (d), 30.2 (d), 24.5 (t), 22.9 (q), 21.6 (q), 16.8 (q). **IR** ν (cm⁻¹) : 2956, 2871, 1725, 1456. **HRMS** calcd for C₁₁H₂₀O : 168.1514 g•mol⁻¹ (M⁺), found : 168.1511 g•mol⁻¹ (M⁺). [α]_D = -68.6 (c 3.82, CHCl₃).

(Z)-2-(2-Iodovinyl)pyridine (3.50a)

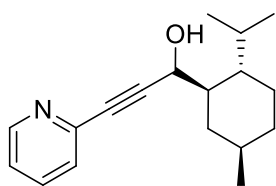


To a suspension of iodomethyltriphenylphosphonium iodide (3.07 g, 5.78 mmol) in dry THF (50 mL) was added KHMDS (0.5 mol•L⁻¹ in toluene, 11.56 mL, 5.78 mmol) dropwise. The mixture was allowed to stir at rt for 15 min. The resulting yellow solution that formed was cooled to 0 °C, and the pure aldehyde **3.67** (0.50 mL, 5.26 mmol) was slowly added dropwise. The grey mixture was stirred for 1 h at 0 °C and 14 h at r.t and then quenched with water (50 mL). Extracted with AcOEt (3x30 mL), washed with brine (30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (AcOEt/Hexanes : 3/7) to yield 924 mg (74%) of the desired product. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.65 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H). Physical and spectral data match those previously reported.^{93a}

(Z)-2-(2-Bromovinyl)pyridine (3.50b)

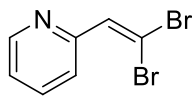


Same procedure as per **3.50a**, aldehyde **3.67** (0.50 mL, 5.26 mmol) was added to bromomethyltriphenylphosphonium bromide (2.52 g, 5.78 mmol) instead of iodomethyltriphenylphosphonium iodide to give the desired product (578 mg, 60%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.57 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H). Physical and spectral data match those previously reported.^{93b}



1-(3-*para*-Menthyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**3.52**)

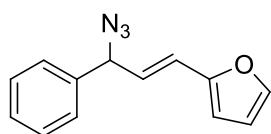
The vinyl dibromide (610 mg, 2.32 mmol) was dissolved in dry THF (20 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of KHMDS in toluene ($0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 6.96 mL, 3.8 mmol) was added. The solution was stirred at this temperature for 15 min. A solution of *n*-BuLi in hexanes ($2.3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 2.02 mL, 4.64 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 20 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of menthylaldéhyde (386 mg, 2.30 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise and stirred for 1.5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was quenched with water (20 mL) and extracted with AcOEt (3x20 mL). Combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give alcohol **3.52** (658 mg, quantitative yield) as brown oil. The crude compound was directly used in next reaction without further purification. **^1H -NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.57 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (td, $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (ddt, $J = 8.0, 5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 4.94 [(d, $J = 2.0\text{ Hz}$, major diast.) 4.91 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, minor diast.), 1H] 2.18 – 1.96 (m, 2H), 1.80 – 1.54 (m, 3H), 1.49 – 1.31 (m, 2H), 1.15 – 0.74 (m, 12H). **^{13}C -NMR** (76 MHz, CDCl_3) Major diast. δ (ppm) : 149.9 (d), 143.2 (s), 136.3 (d), 127.2 (d), 122.9 (d), 91.1 (d), 84.6 (d), 62.8 (d), 44.9 (d), 42.8 (d), 35.2 (t), 35.1 (t), 32.9 (d), 26.6 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 15.6 (q). **IR** ν (cm^{-1}) 3591-3039. **HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$: 294.1828 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+), found : 294.1836 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MNa^+). Minor diast. : **^{13}C -NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 149.9 (d), 143.2 (s), 136.3 (d), 127.4 (d), 122.9 (d), 89.2 (d), 85.2 (d), 63.5 (d), 44.8 (d), 44.3 (d), 35.1 (t), 34.8 (t), 32.4 (d), 26.8 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 15.6 (q).



2-(2,2-Dibromovinyl)pyridine (**3.54**)

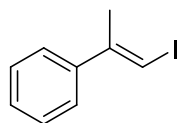
A solution of triphenylphosphine (6.20 g, 23.7 mmol) in dry DCM (10 mL) was cannulated over a solution of carbon tetrabromide (4.18 g, 3.42 mmol) in dry DCM (20 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The orange solution was stirred for 30 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Neat 2-pyridinecarboxaldehyde (0.50 mL, 5.26 mmol) was added dropwise. The dark mixture was stirred for 1.5 h at 0°C . The suspension dark-red was quenched with aqueous $\text{HCl}_{\text{aq}}\text{ }1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (50 mL). DCM was extracted with $\text{HCl}_{\text{aq}}\text{ }0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (4x30 mL). The acidic phase was neutralized by saturated solution of Na_2CO_3 in presence of Et_2O (20 mL). Neutralized suspension was extracted with Et_2O (4x30 mL). The pale yellow combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 concentrated under reduced pressure without heating. The yellow oil with solid trace was purified by column chromatography (Silica pretreated with Et_3N , $\text{EtOAc/Hexanes } 20/80$)

to give product **3.54** (1.38 g, 100%) as yellow oil. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 154.0 (s), 149.7 (d), 137.3 (d), 136.4 (d), 123.7 (d), 123.06 (d), 93.3 (s). Physical and spectral data match those previously reported.⁷⁰



(*E*)-2-(3-Azido-3-phenylprop-1-enyl)furan (3.59)

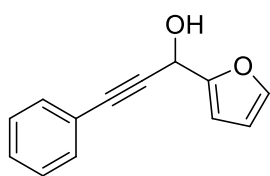
Allylic alcohol **3.63** (552 mg, 2.76 mmol) and DPPA (0.59, 2.76 mmol) were dissolved in dry toluene (0.25 mol•L⁻¹) and cooled to 0 °C. Neat DBU (0.41 mL, 2.76 mmol) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 2 h, and at rt overnight. The reaction was quenched by addition of water. The mixture was extracted with Et₂O and washed with brine. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The brown oil was purified by column chromatography (Silica pretreated with Et₃N ; EtOAc/Hexanes 1 : 9) to yield a colorless oil (608 mg, 98%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 15.5, 1.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 151.7, 142.5, 138.5, 128.9, 128.4, 127.3, 125.5, 121.0, 111.5, 109.4, 77.6, 77.2, 76.7, 67.0. **IR** ν (cm⁻¹) 2095. **HRMS** unstable.



(*E*)-1-iodoprop-1-en-2-ylbenzene (3.62)⁸⁰

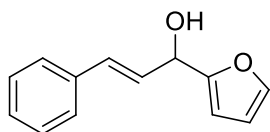
To a stirred solution of zirconocene dichloride (0.65 g, 2.22 mmol) in DCM (90 mL) at -20 °C was added trimethylaluminum (2 mol•L⁻¹ in hexanes, 15.5 mL, 31.1 mmol) dropwise via cannula. After stirring the resulting solution for 10 min at -20 °C, water (0.3 mL, 16.5 mmol) was cautiously added dropwise (Caution: exothermic reaction!). After an additional 10 min stirring, commercially available phenylacetylene (1.1mL, 10.0 mmol) was added dropwise via cannula. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The reaction mixture was then cooled to -20 °C and a solution of I₂ ((2.54 g, 10.02 mmol) in anhydrous ether (15 mL) was added dropwise via cannula. The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for an additional 2 h. The reaction mixture was slowly poured into a well-stirred mixture of a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate (70 mL) and Et₂O (100 mL), and the resulting biphasic mixture was stirred for 2 h. The slurry was filtered through Celite®, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 35

mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (hexanes 100%) provided the desired vinyl iodide **3.62** (770 mg, 32%) as light yellow oil. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.39 – 7.29 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H). Physical and spectral data match those previously reported.⁹⁴



1-(Furan-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (**3.64**)

Phenylacetylene **3.61** (350 mg, 3.43 mmol) was dissolved in dry THF (35 mL) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of $n\text{-BuLi}$ in hexanes ($2.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 1.44 mL, 3.60 mmol) was added, and the yellow solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min. Neat furfural (0.28 mL, 3.43 mmol) was added dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the solution was stirred at this temperature for 2 h. The reaction was quenched by addition of water. The mixture was extracted with Et_2O and washed with brine. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. A yellow oil was obtained (670 mg, 99%) and directly used in next reaction without further purification. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 3H), 6.53 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H). Physical and spectral data match those previously reported.⁸¹



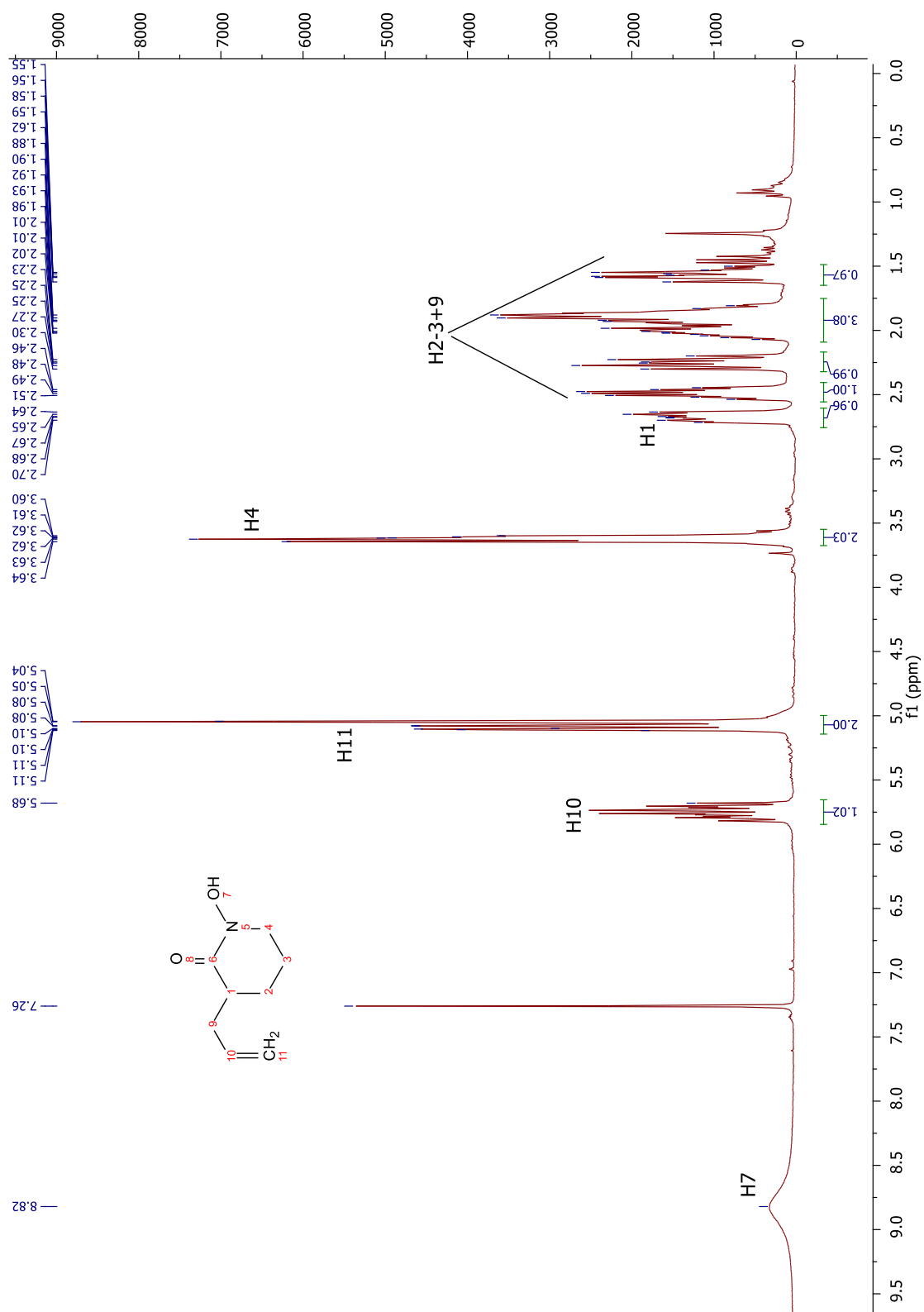
(*E*)-1-(Furan-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (**3.65**)

Propargylic alcohol (51 mg, 0.26 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL) and cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of Red-AlTM in toluene ($3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 0.17 mL, 0.51 mmol) was added. The solution was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, and at rt for 30 min. The reaction was quenched by addition of Brine. The mixture was extracted with Et_2O and washed with water and brine. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The oil was purified by column chromatography ($\text{EtOAc/Hexanes } 1 : 9$) to give alcohol **3.65** (45 mg, 87%) as colorless oil (87%). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155.3 (s), 142.4 (d), 136.4 (s), 131.8 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 127.9 (d), 126.7 (d), 110.4 (d), 106.7 (d), 68.5 (d). Physical and spectral data match those previously reported.⁴⁴

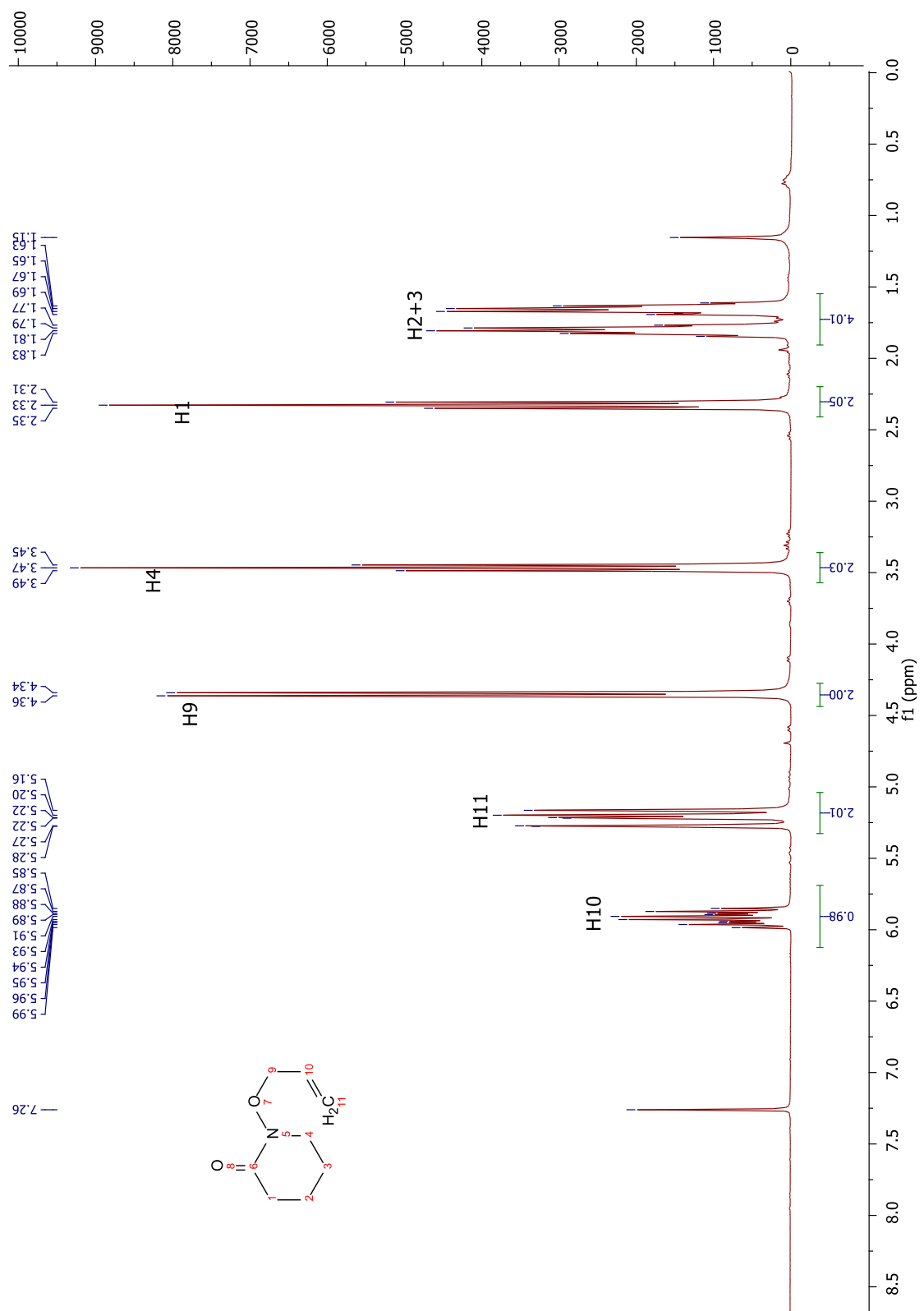
Preparation of a benzene solution of hydrazoic acid (HN₃)

In a tree necked flask equipped with a thermometer, an isobar dropping funnel an argon line, sodium azide (3.29 g, 50.6 mmol) was dissolved in 40 °C hot water (3.30 mL). Benzene (20 mL) was added to form a with paste. The mixture was vigorously stirred and cooled in an ice bath. Concentrated sulfuric acid (1.32 mL, 24.14 mmol) was added dropwise for never exceed a 5 °C internal temperature. This mixture was stirred 30 min and slowly warmed from 0 °C to room temperature. The mixture was carefully transferred in a separatory funnel helped with a small amount of benzene. Benzene phase was decanted and dried over MgSO₄. The mixture was filtered on cotton by gravity directly in a good recipient for storage under argon in the freezer. This solution in benzene was titrated as following: Under the fume hood, add a well known volume of sample in a vial under argon equipped with a magnetic stir bar. Add 2-3 drops of an aqueous solution of *o*-nitrophenol at 0.1% (colorless indicator turns to yellow to pH 5-7). The colorless heterogeneous solution was vigorously stirred and titrated with an aqueous solution of sodium hydroxide (1.00 mol•L⁻¹) freshly prepared, until the yellow color persists. This two-phase titration was repeated three times. The concentration of the solution is 1.66 mol•L⁻¹ (66% yield, based on 20 mL). The HN₃ solution in benzene was stored in the freezer under argon several weeks. Repeat the titration (at least once prior to use) to ensure concentration.

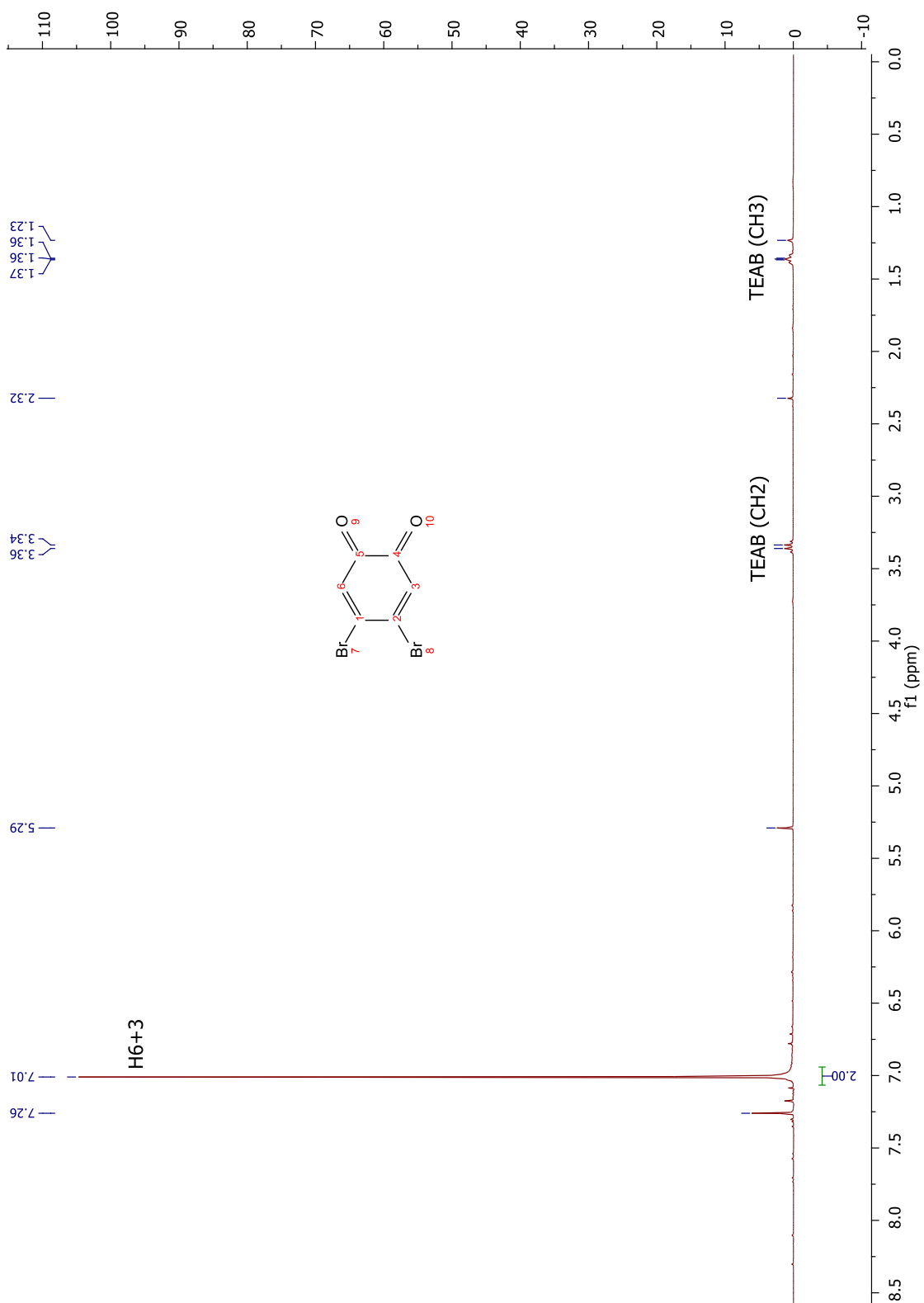
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

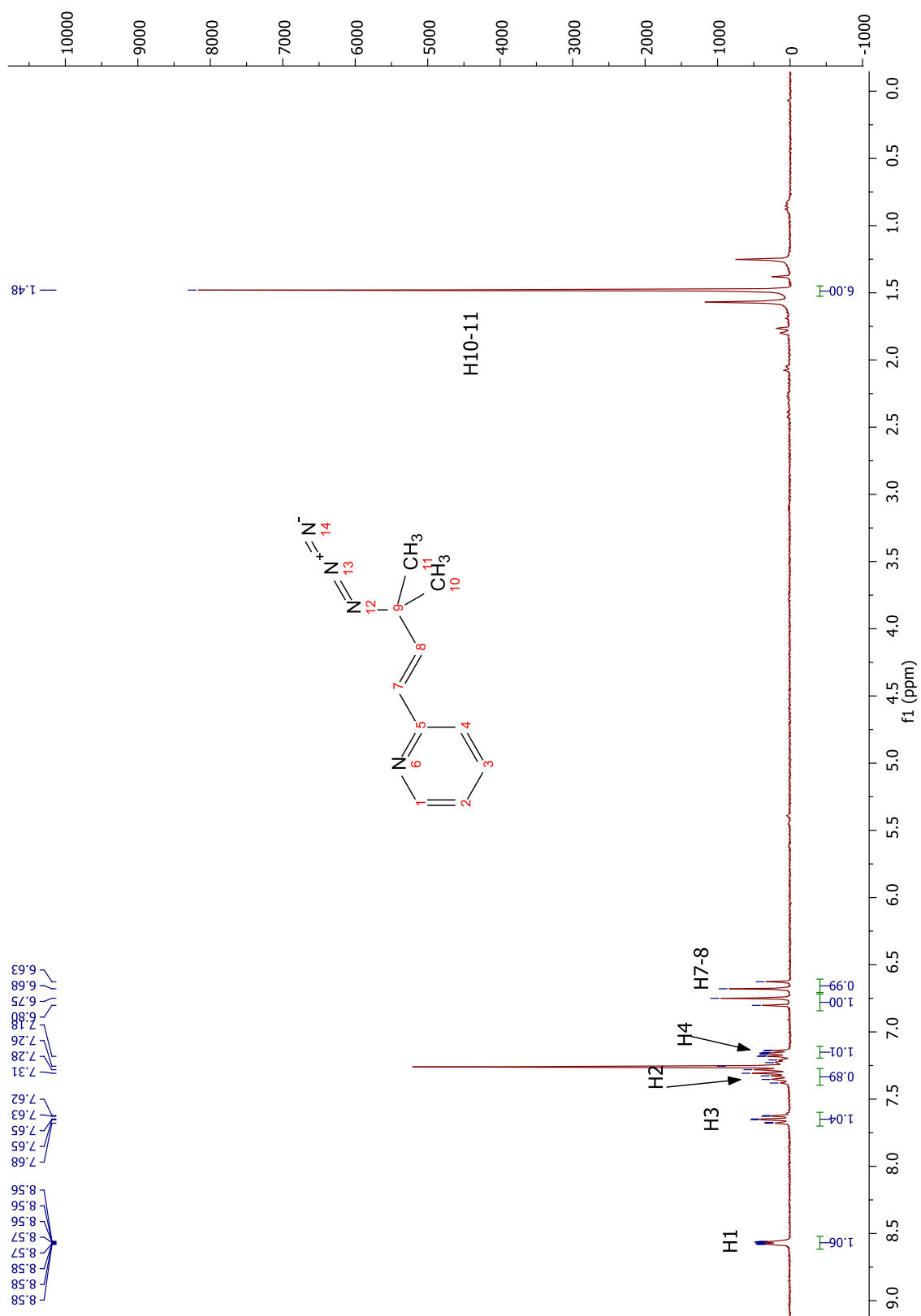


1.52

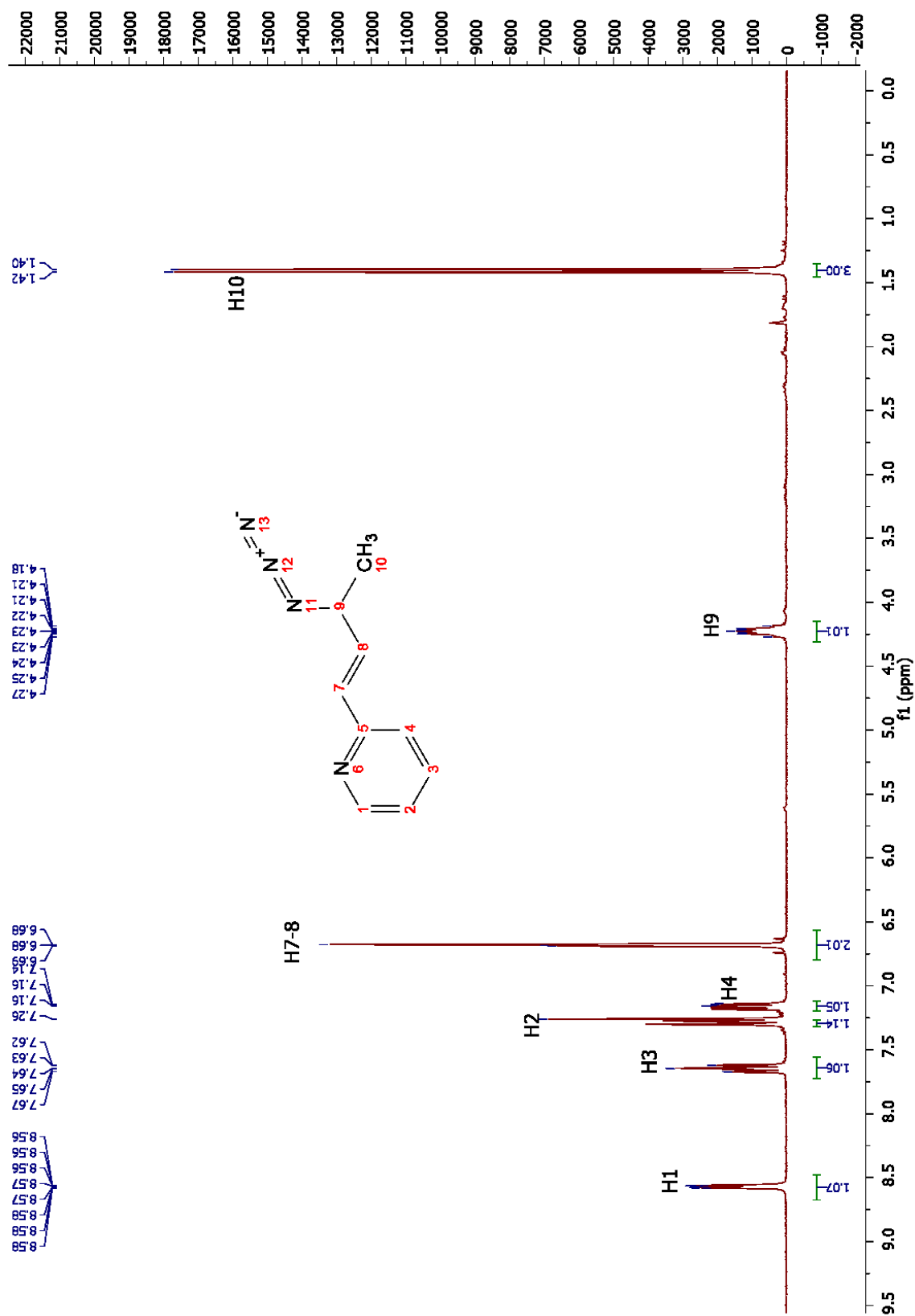


1.53

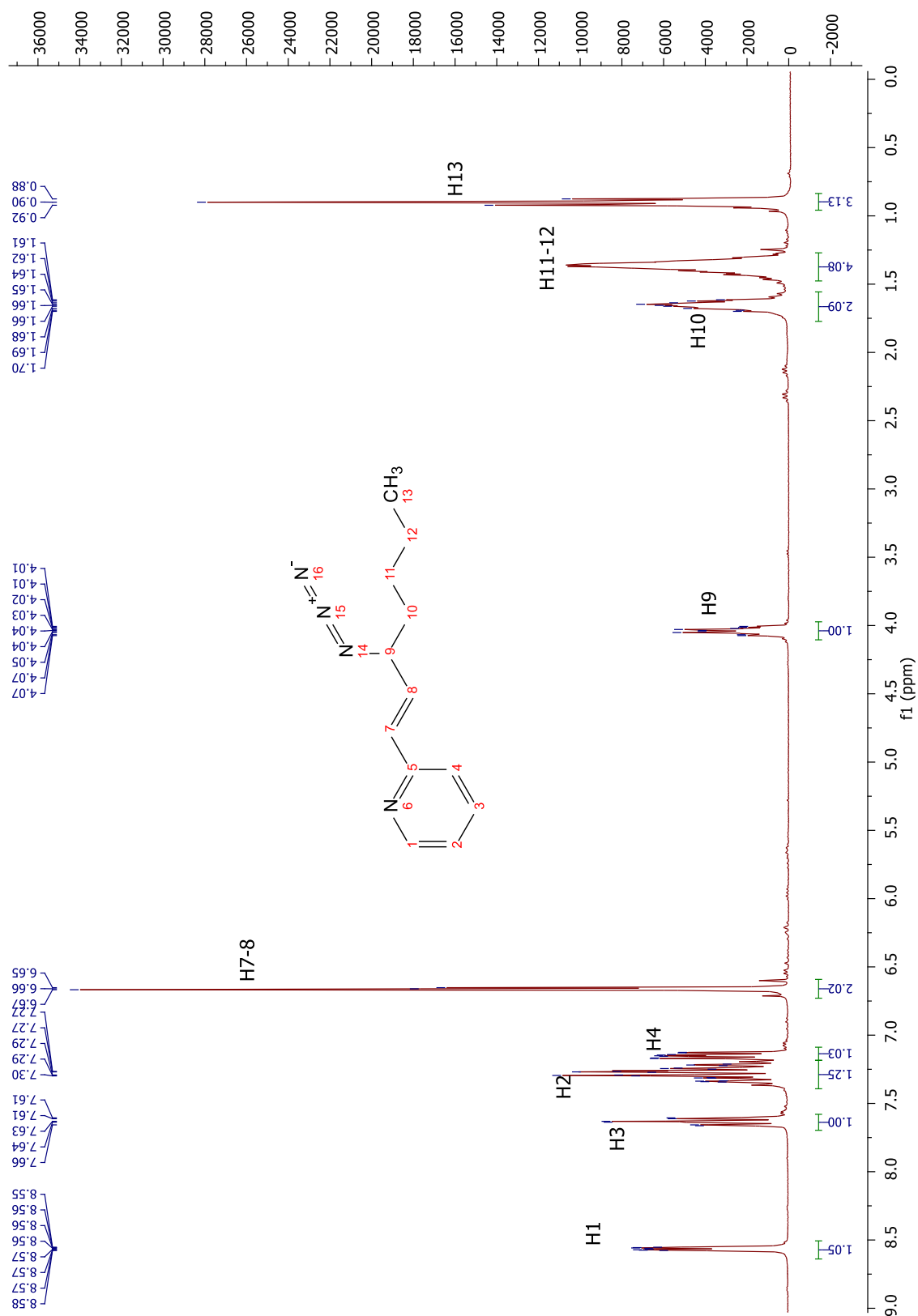


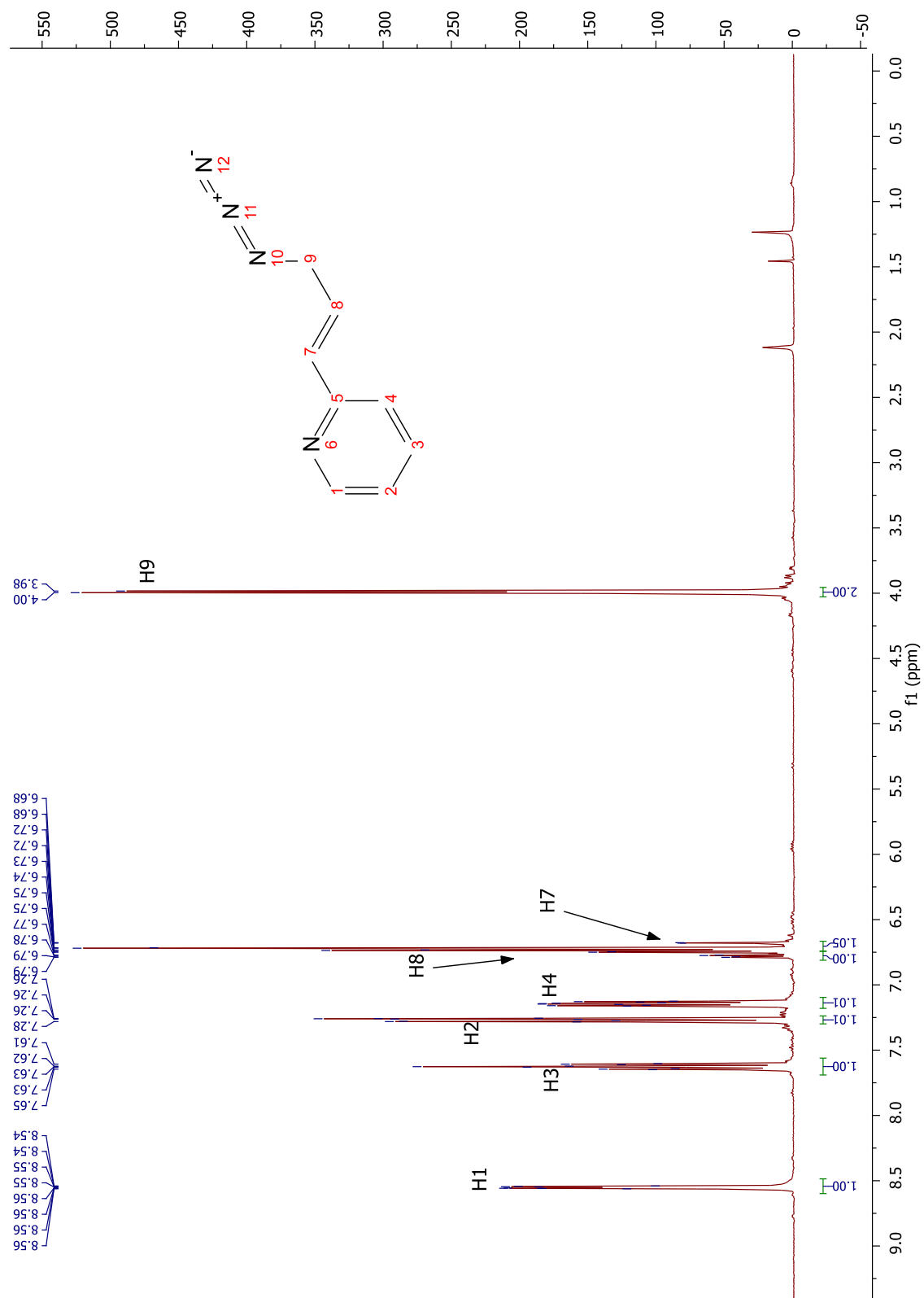


3.30a

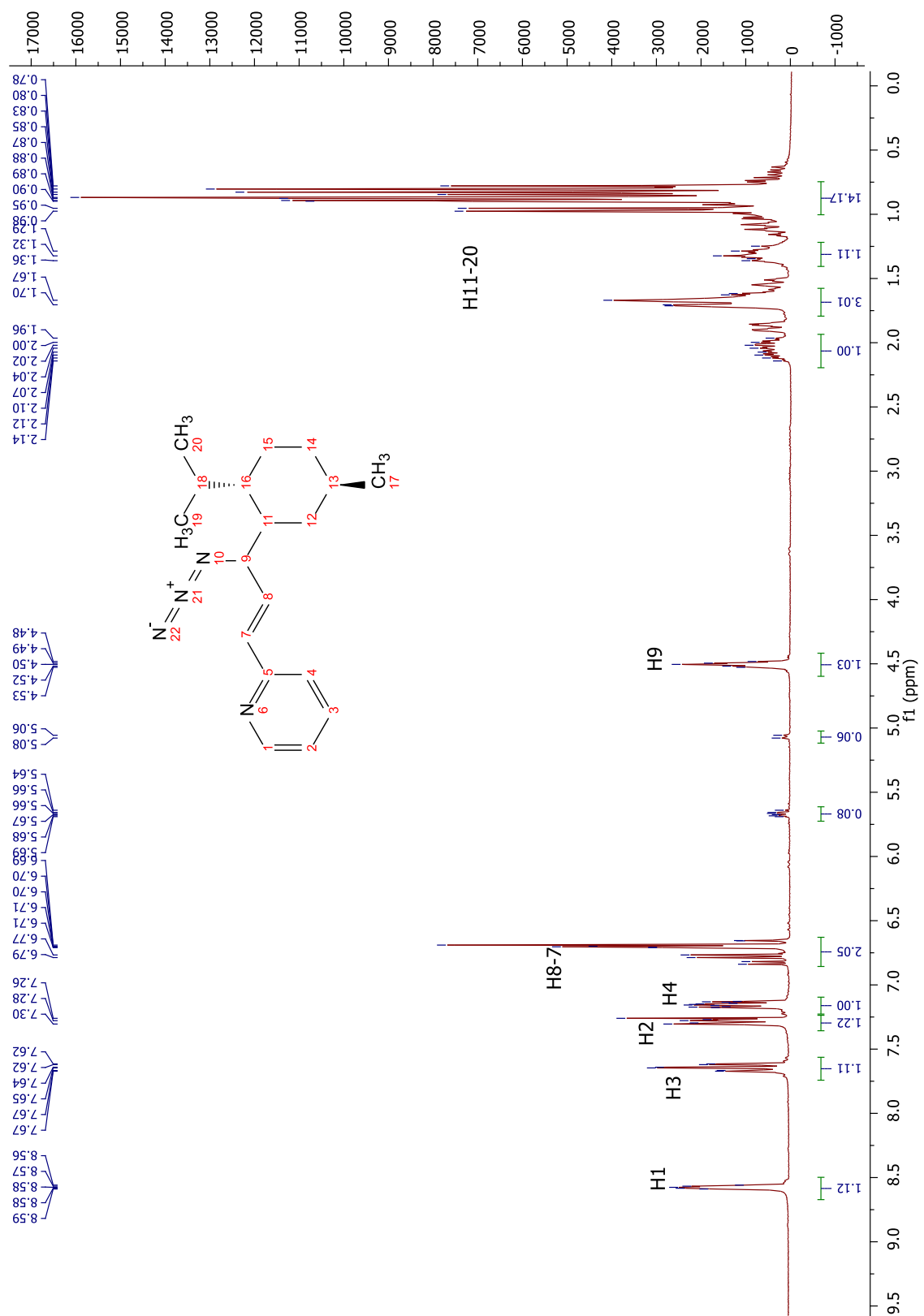


3.30b

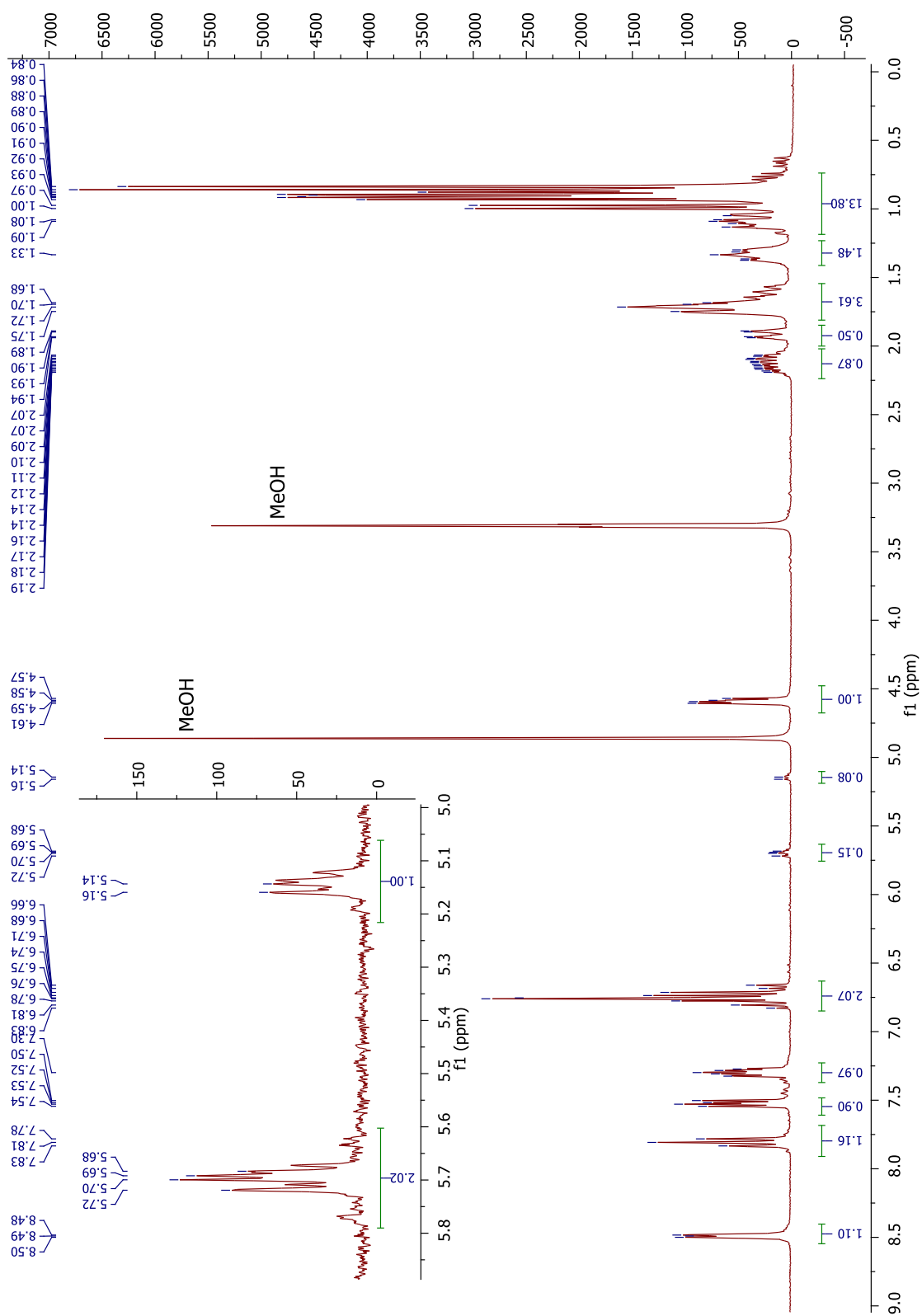




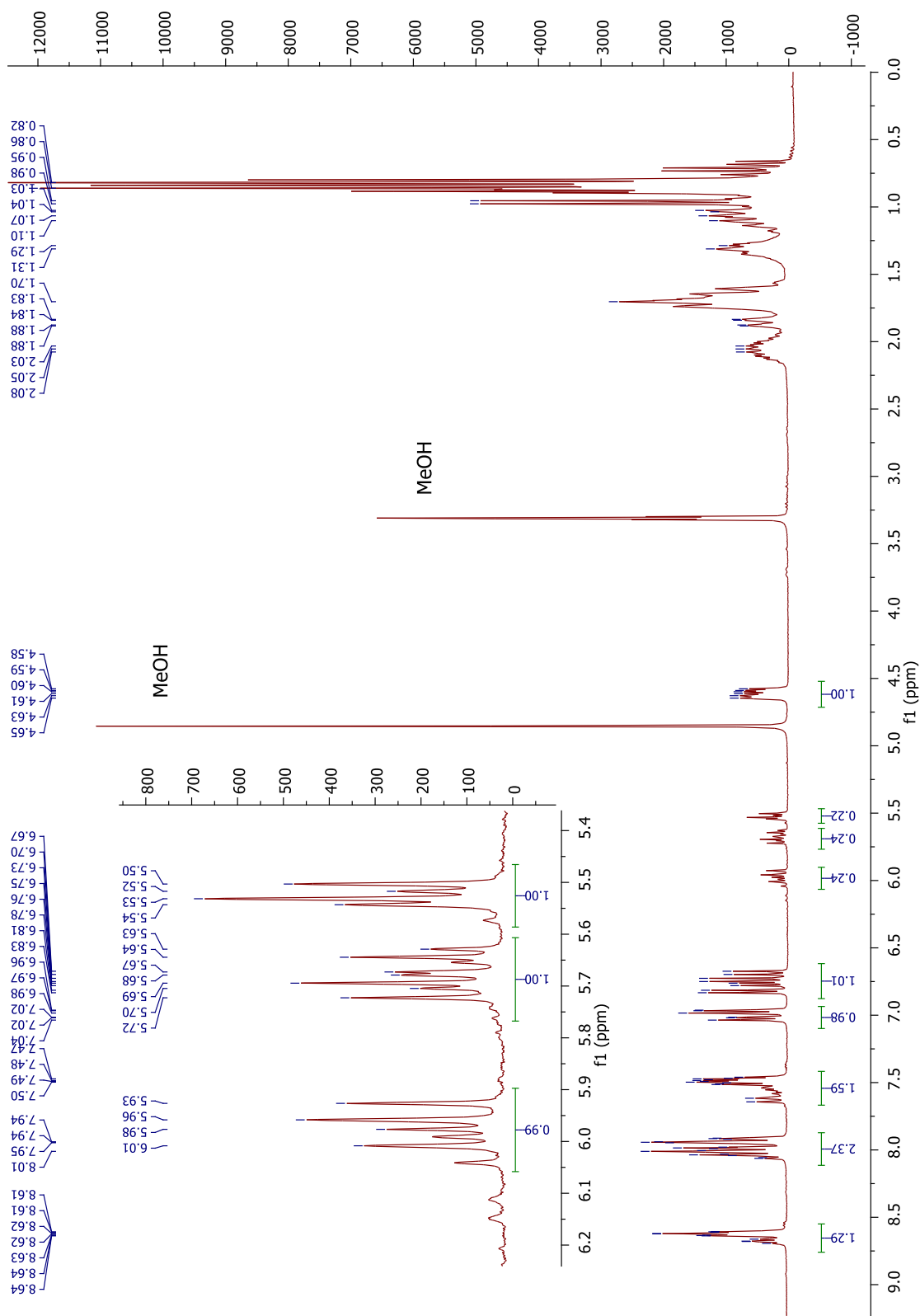
3.30e



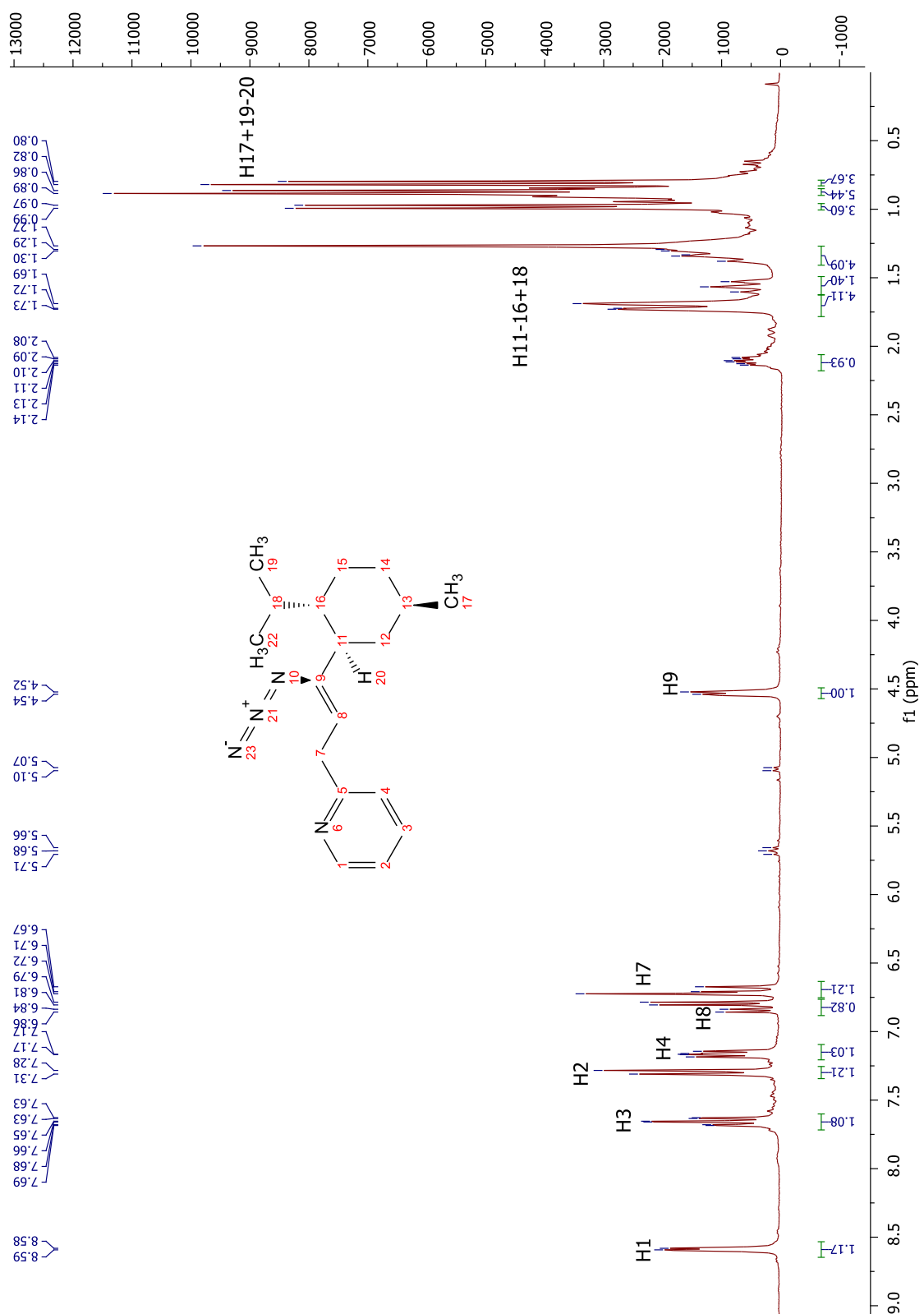
3.30f



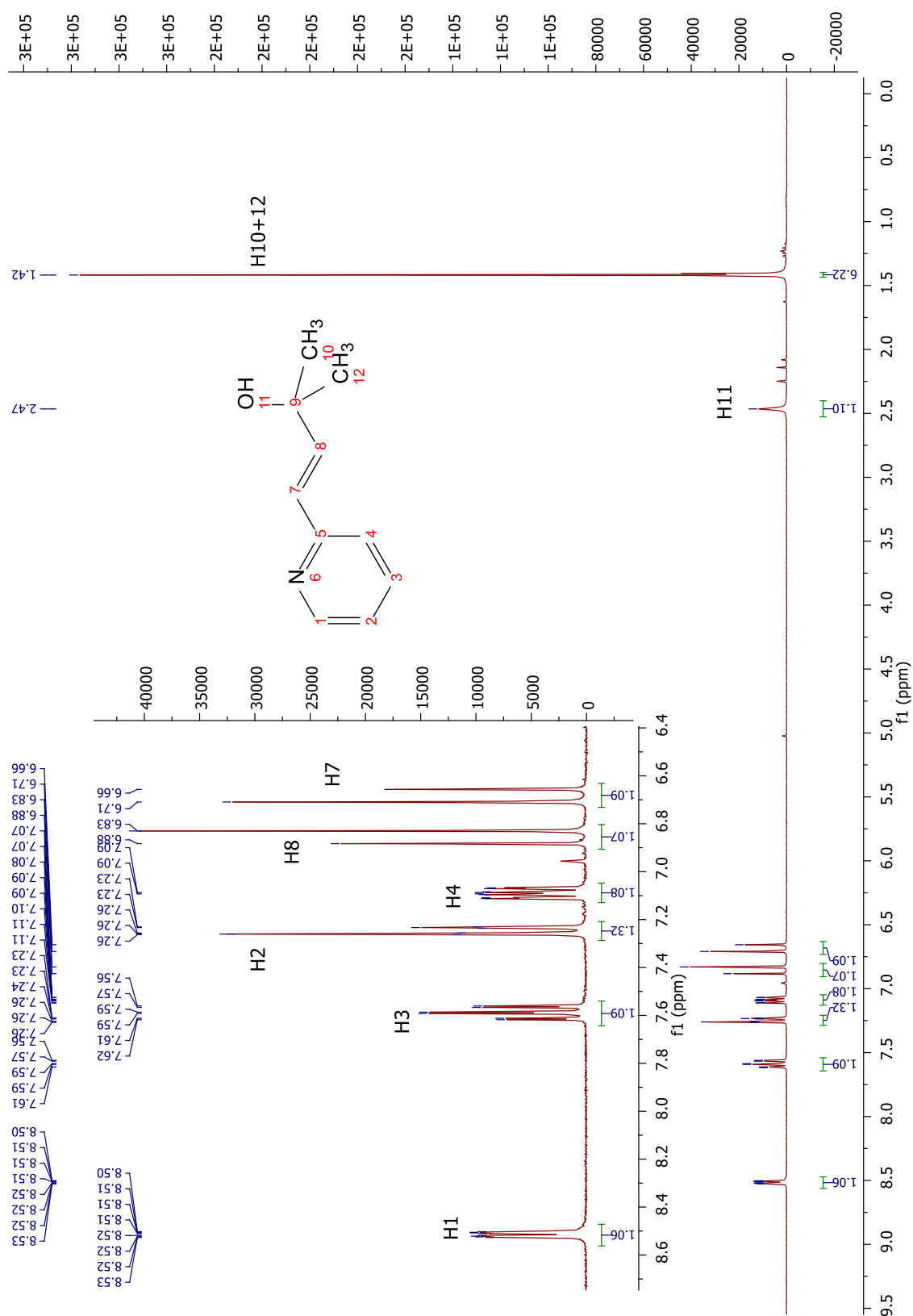
3.30f (in CD₃OD)

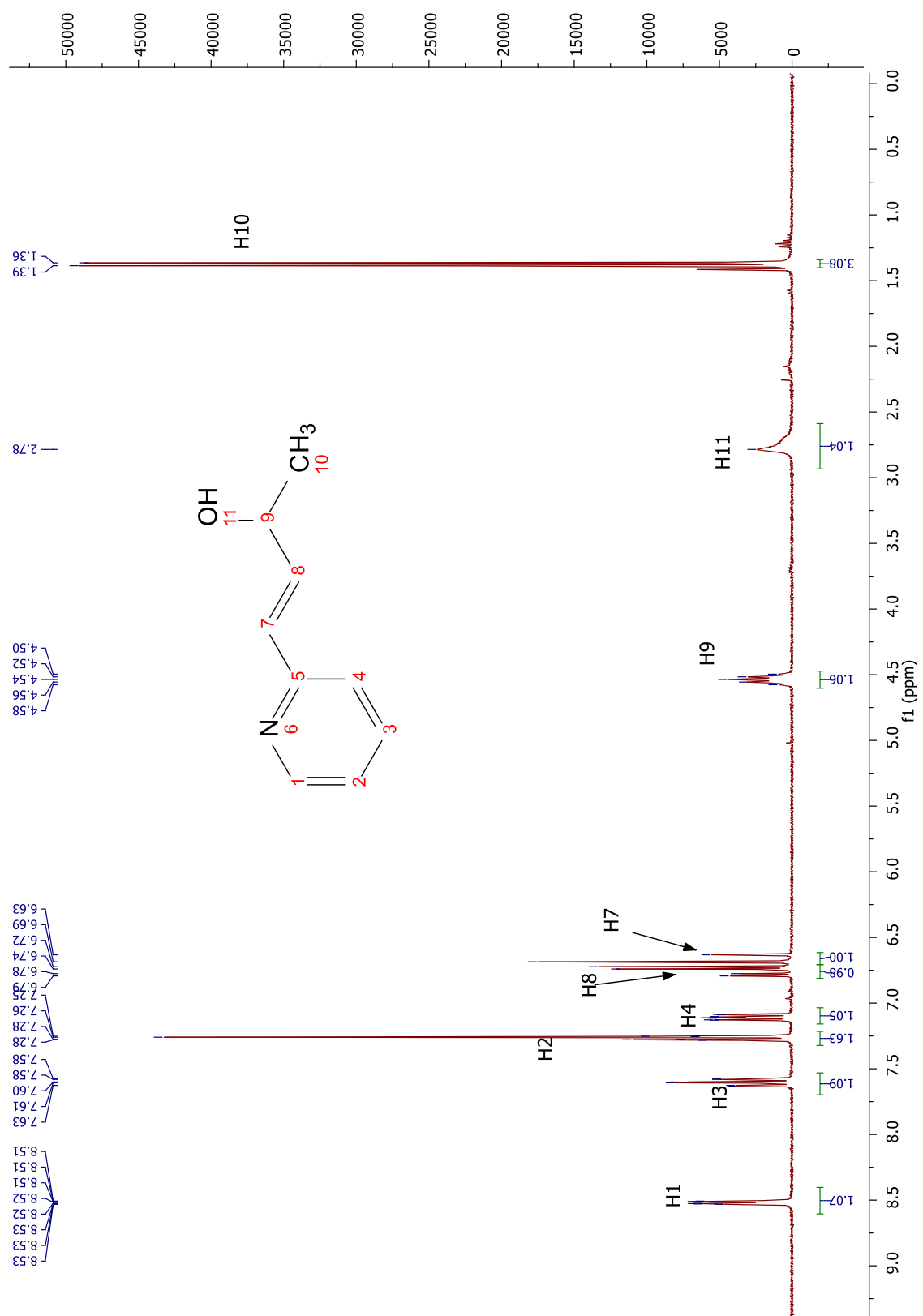


3.30f + AgOTf (in CD₃OD)

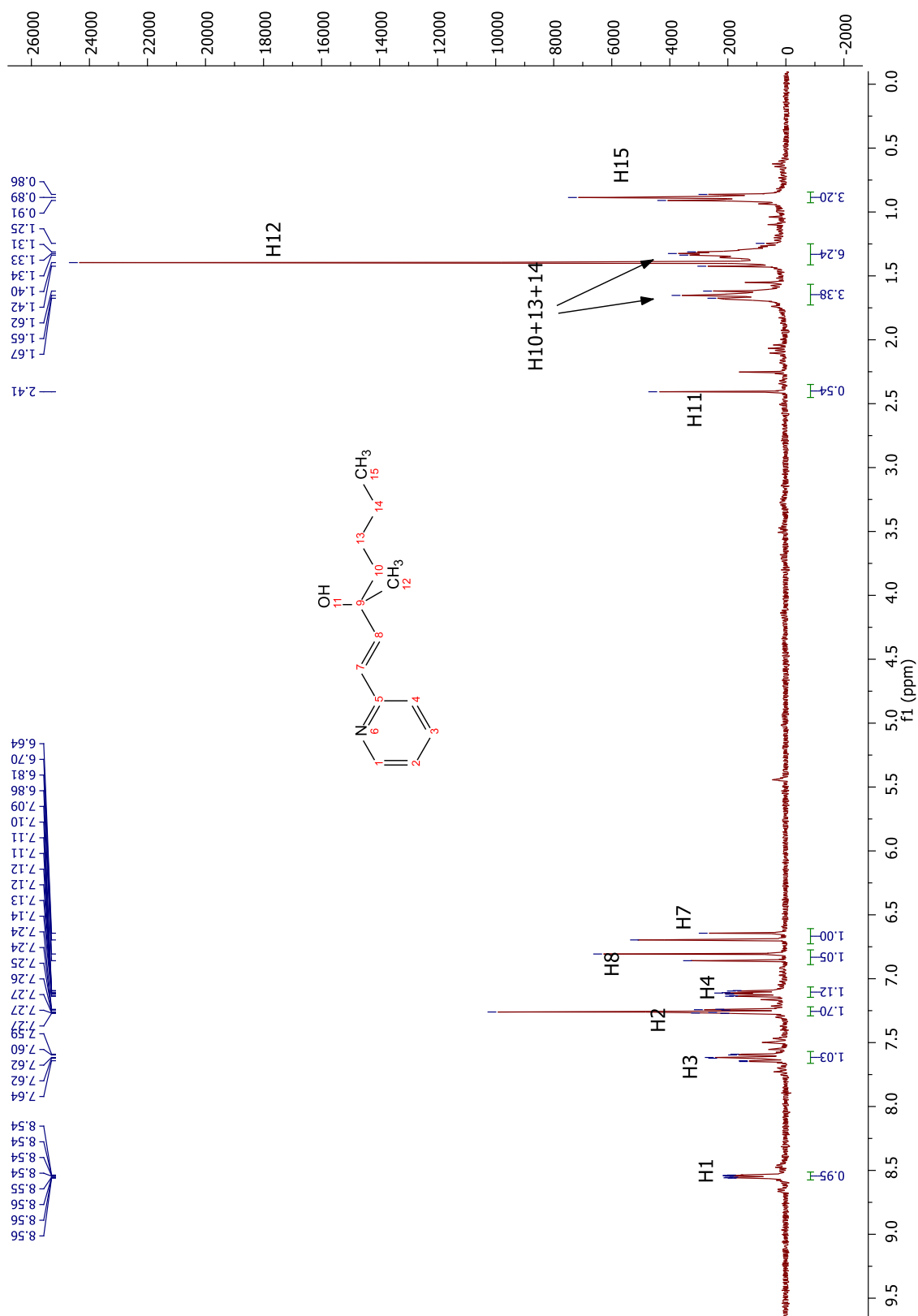


(S)-3.30f

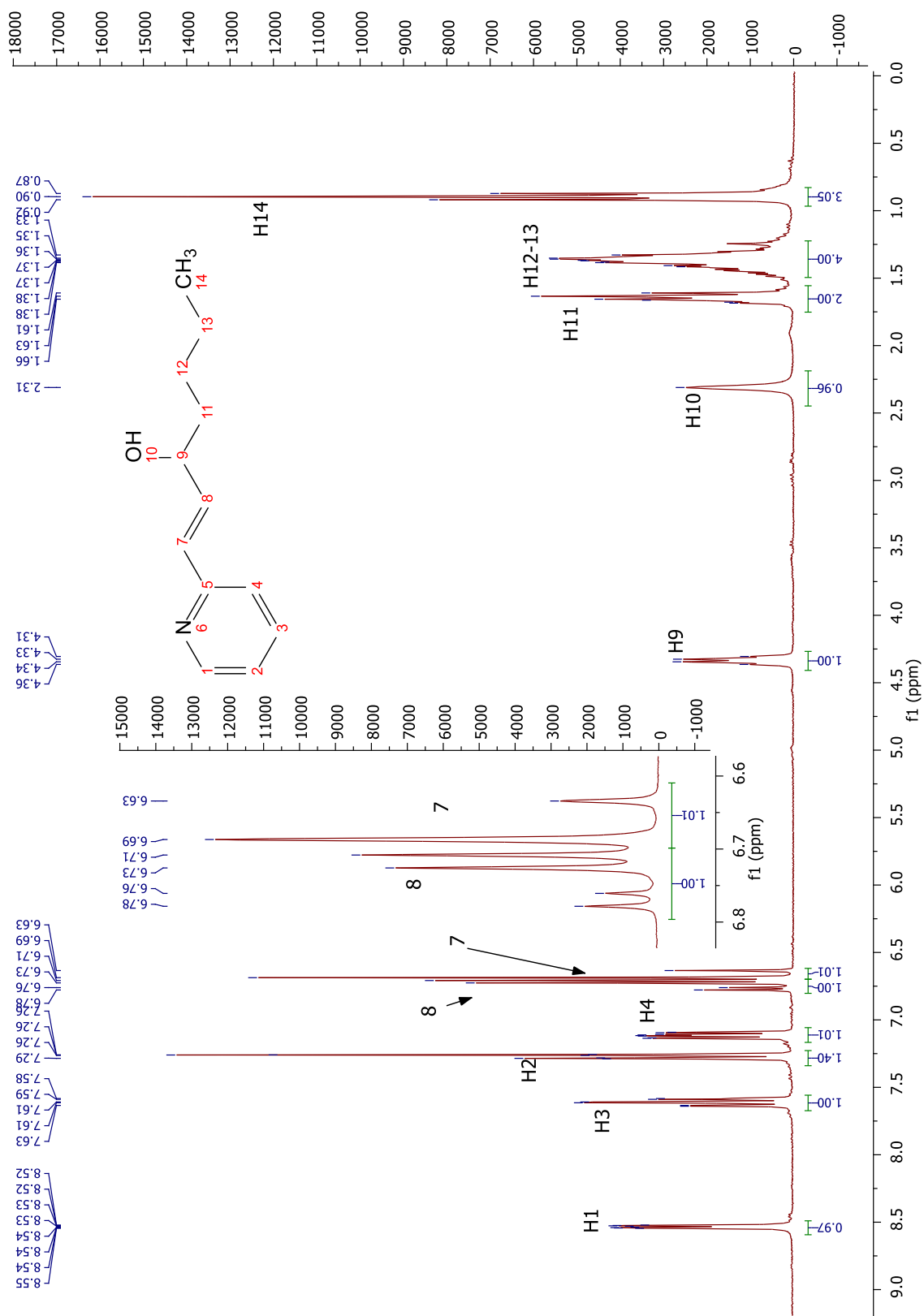




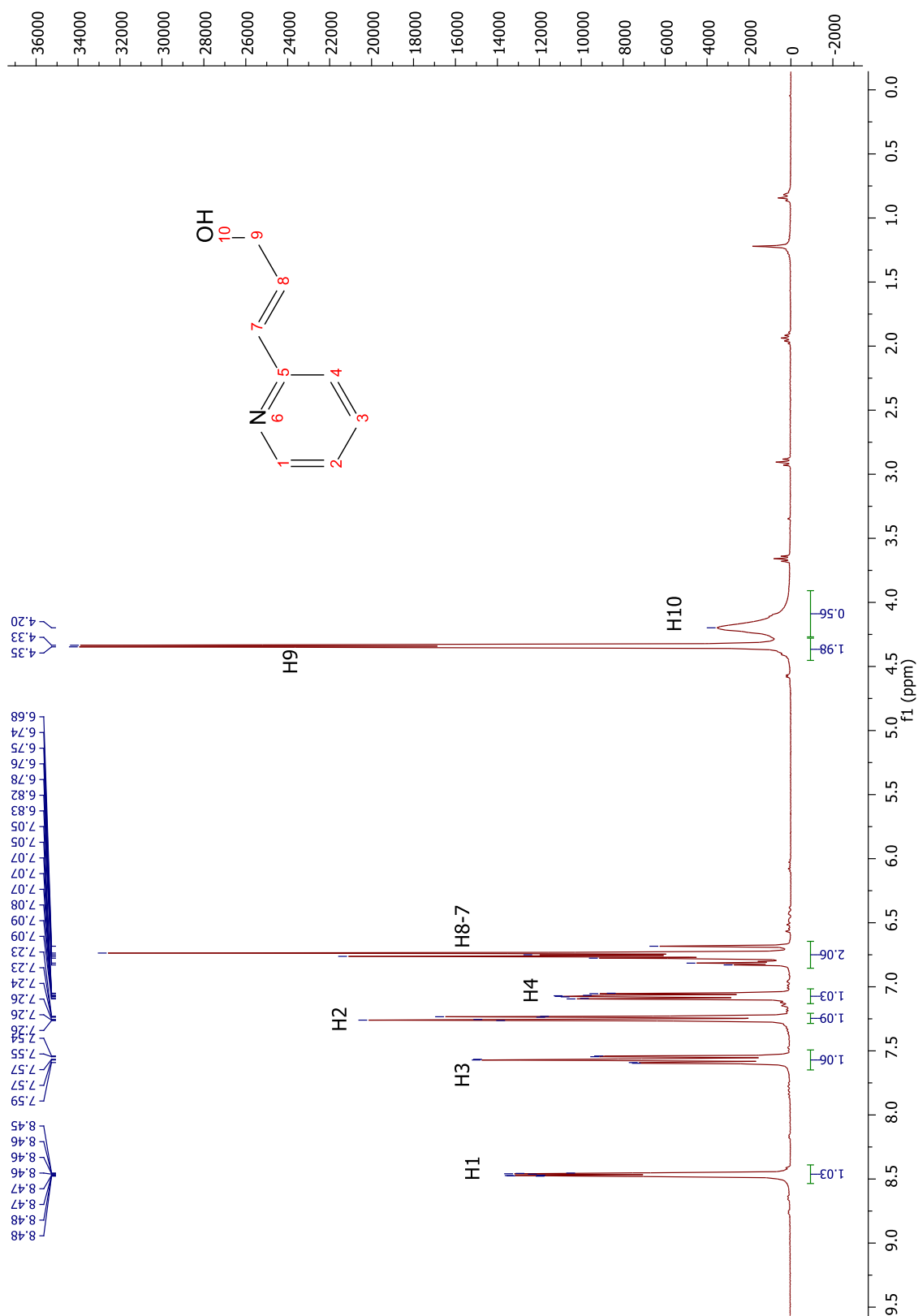
3.34b



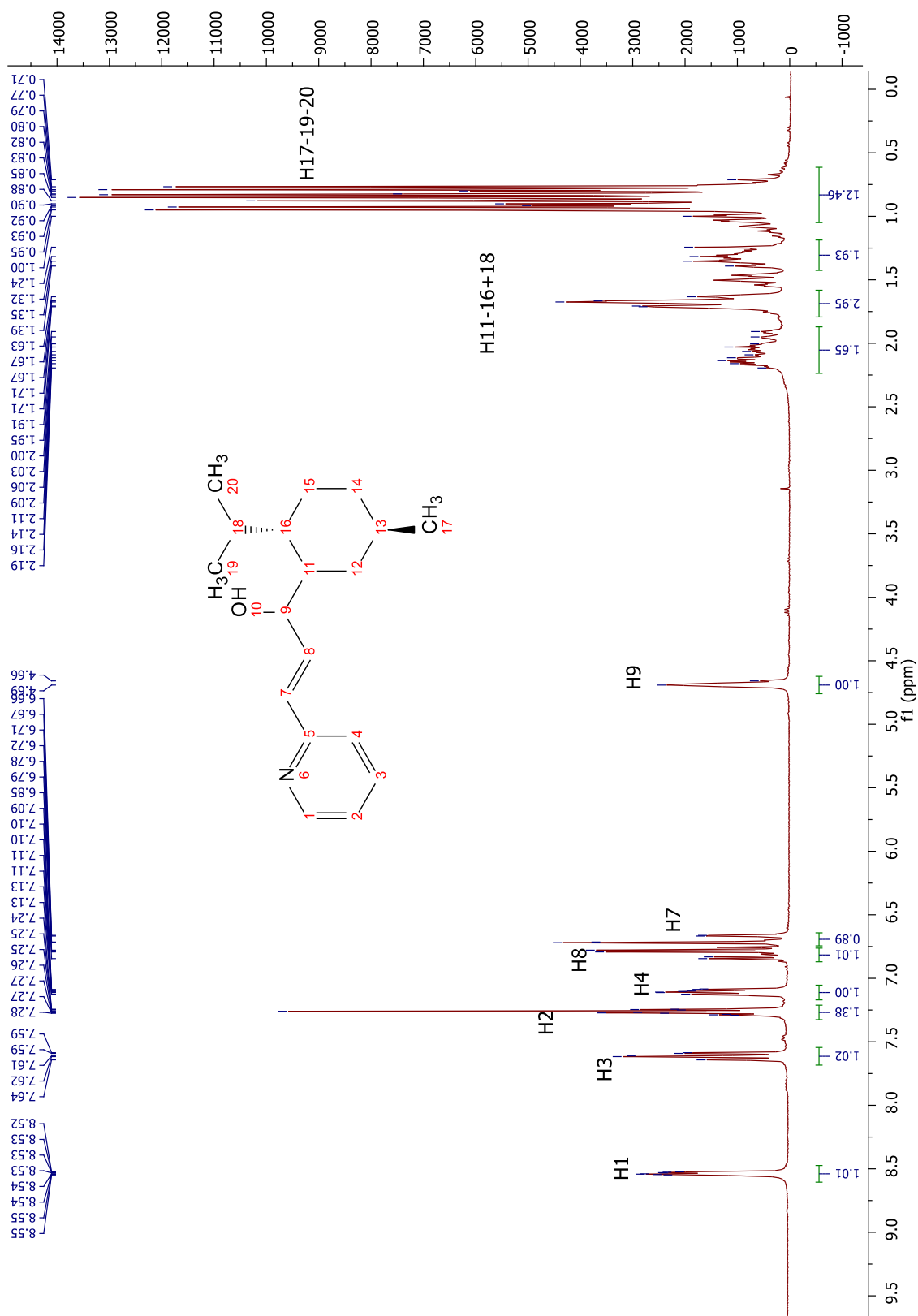
3.34c



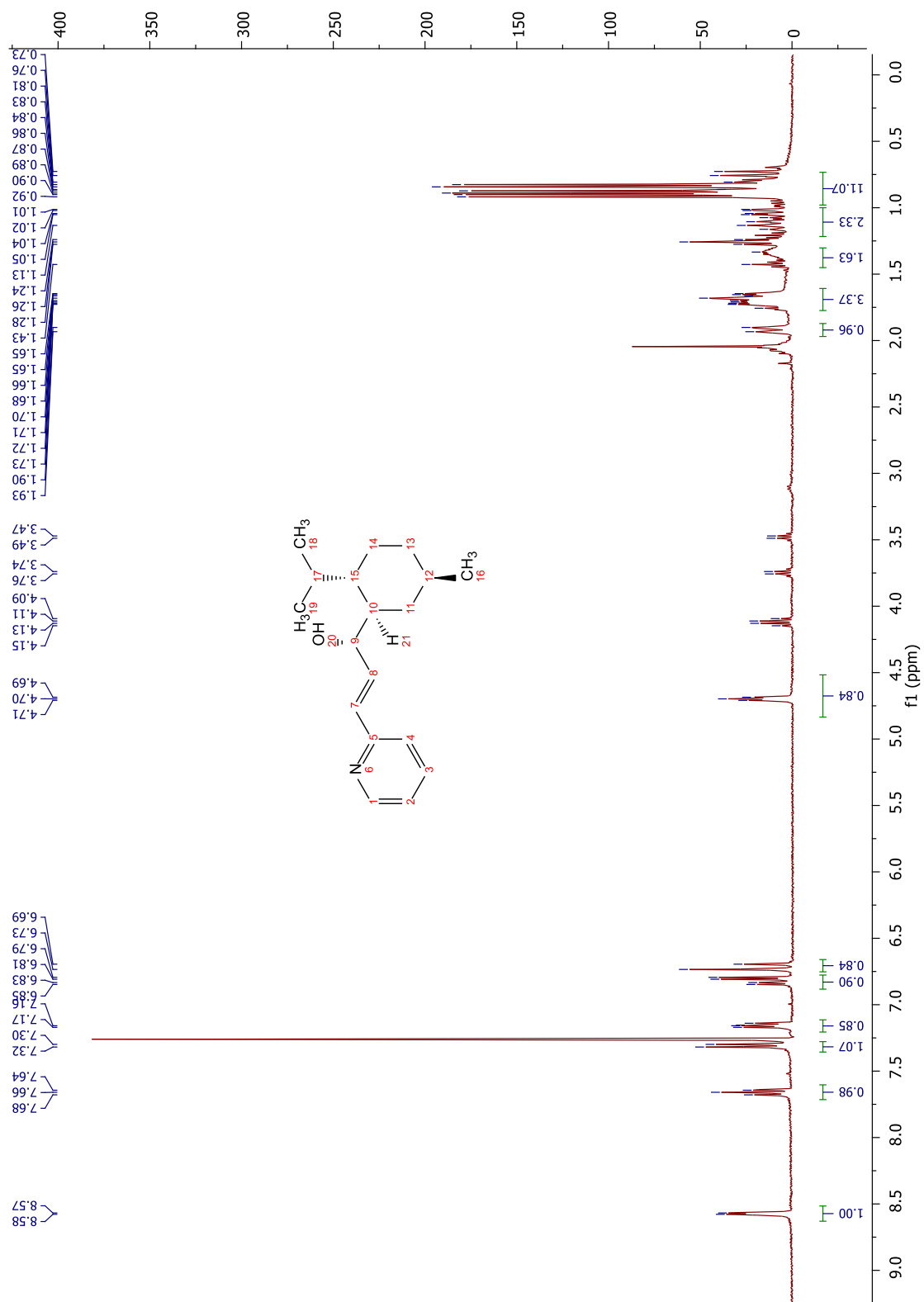
3.34d



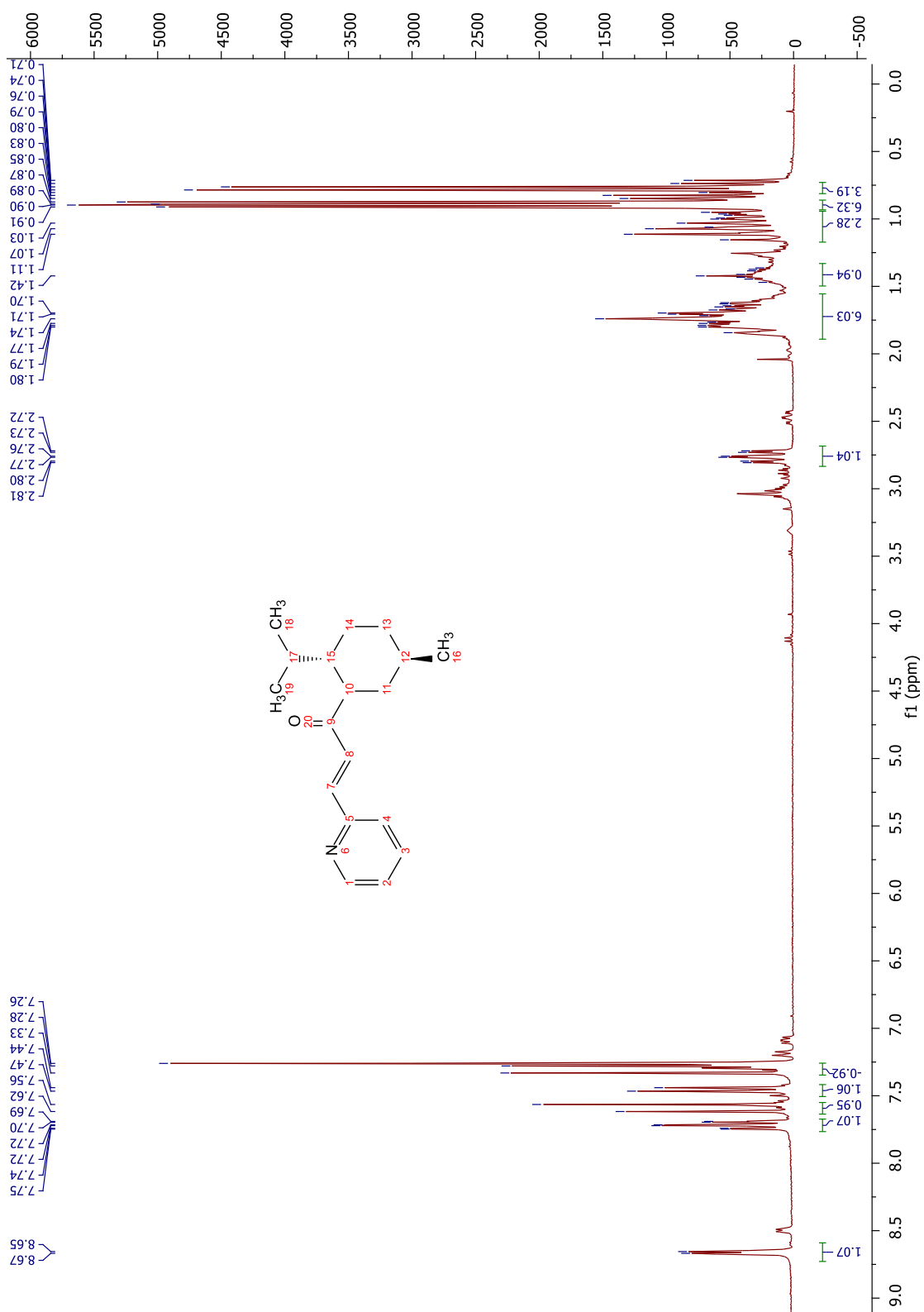
3.34e



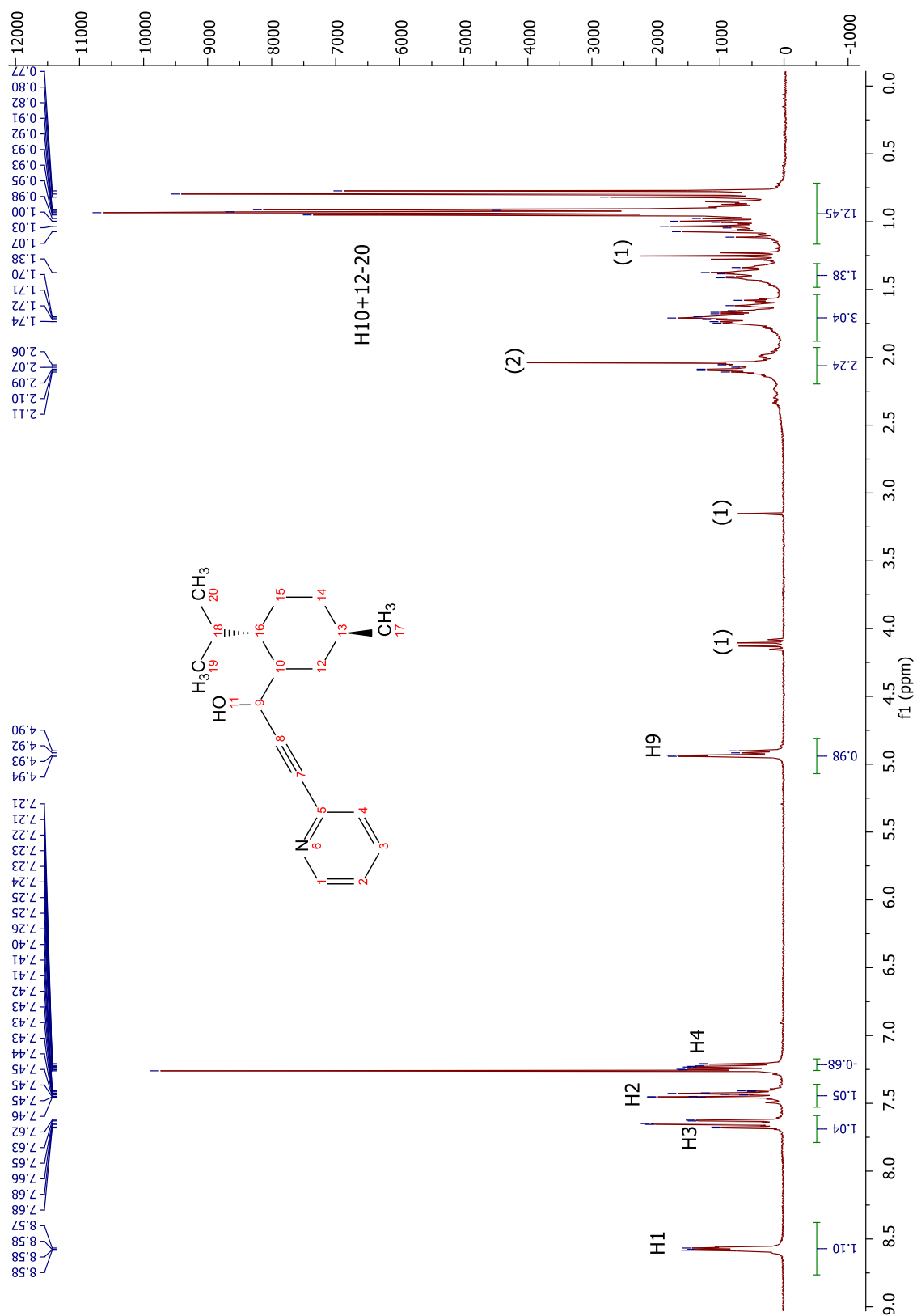
3.34f



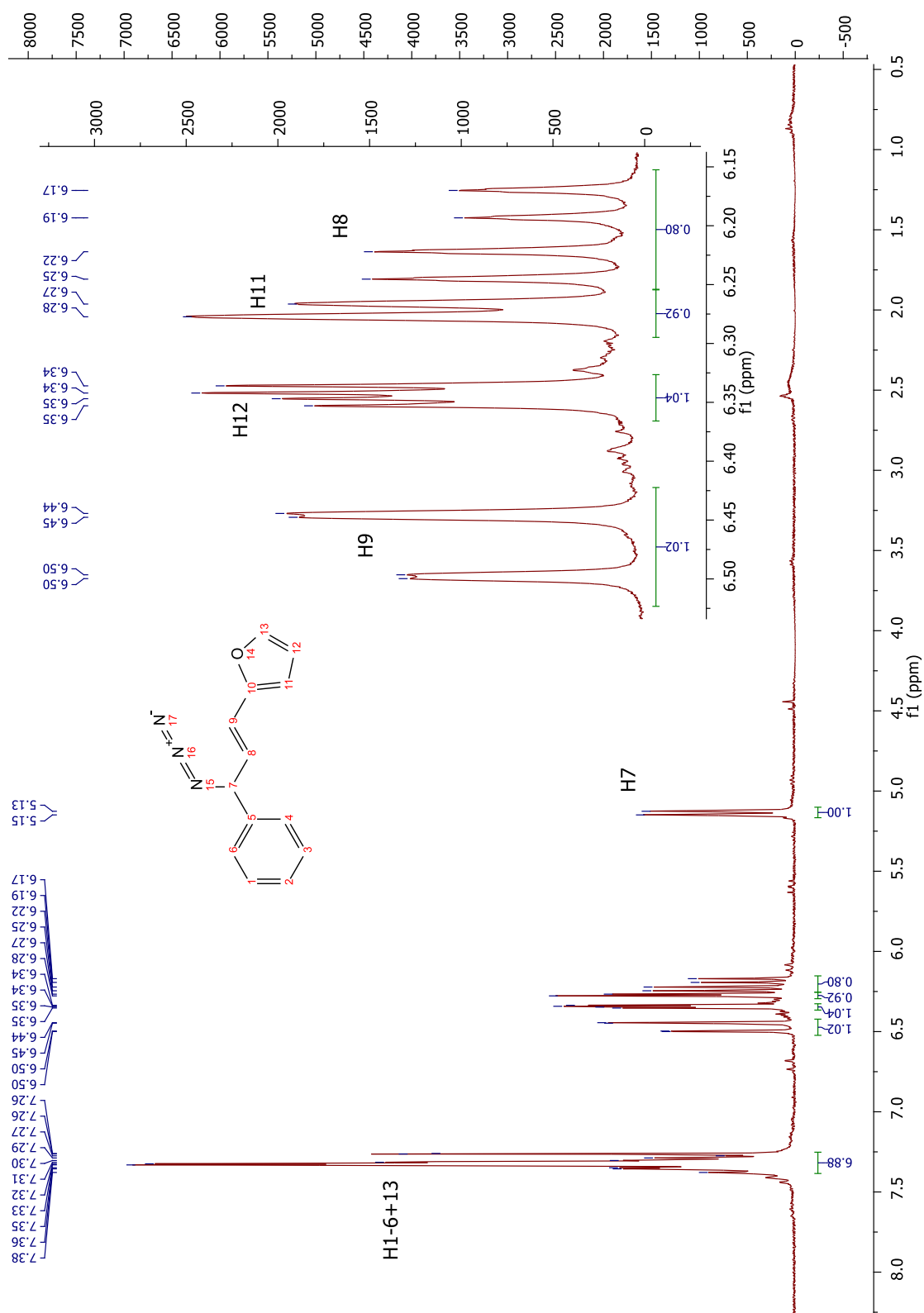
(R)-3.34f



3.35c

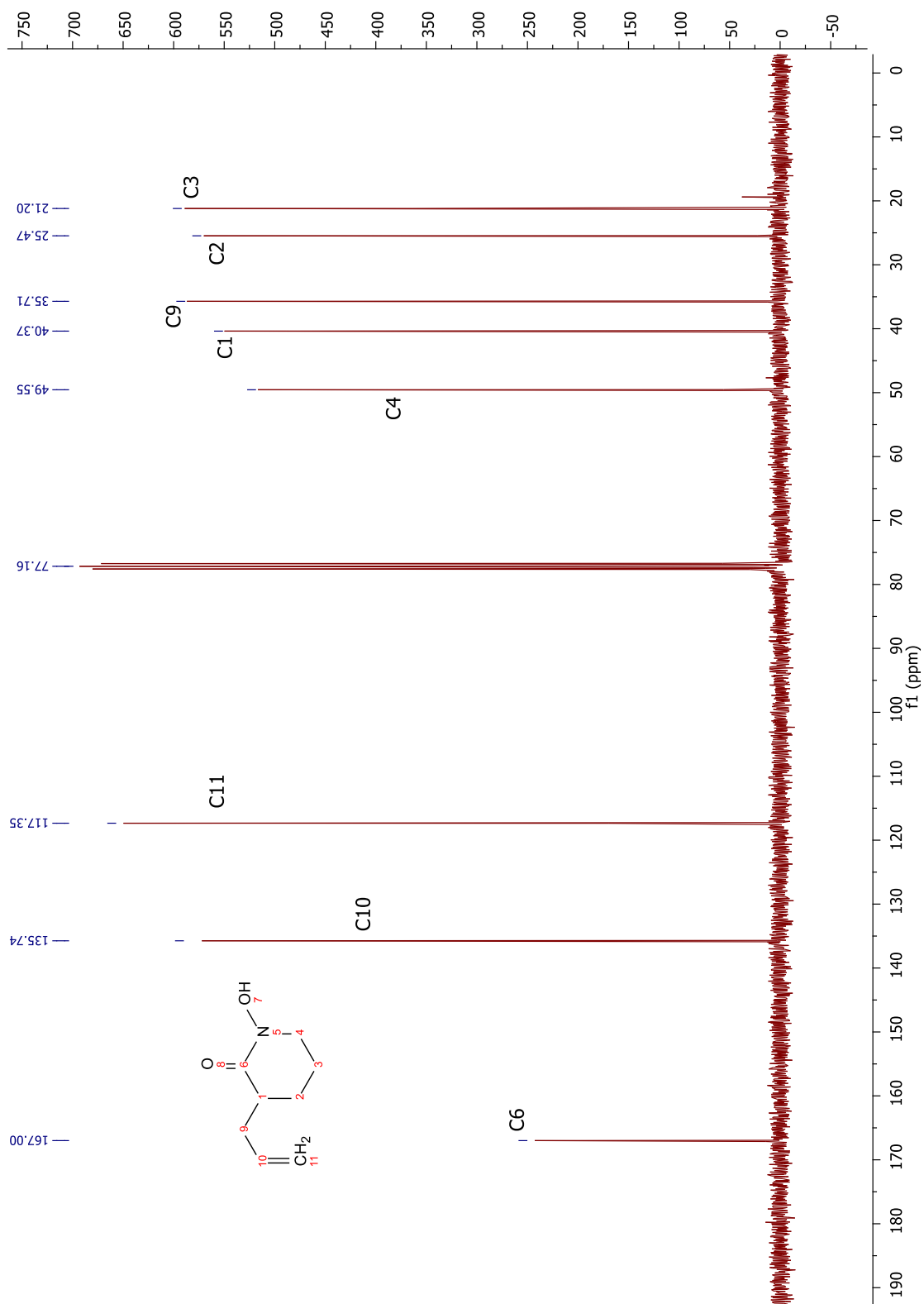


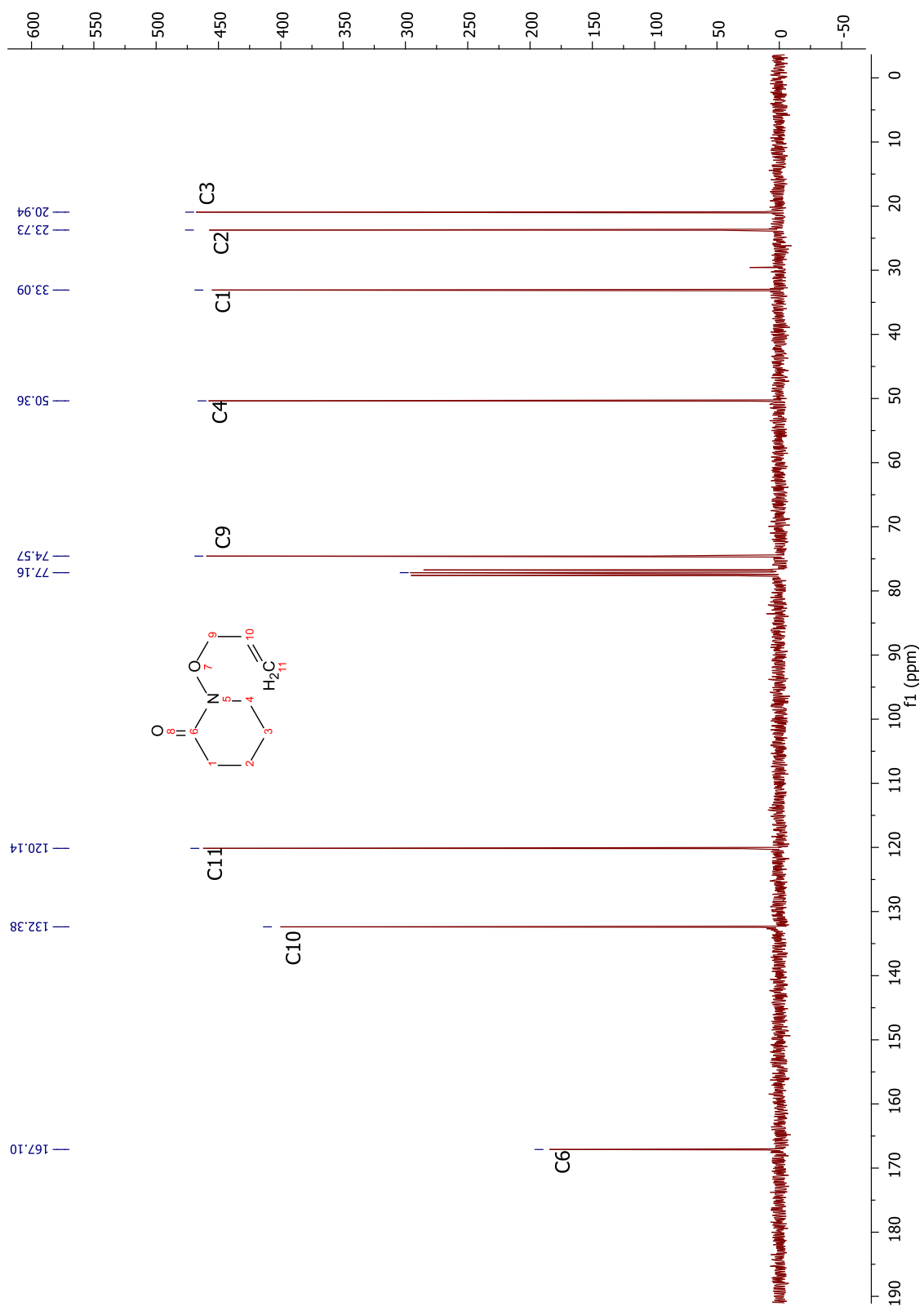
3.52

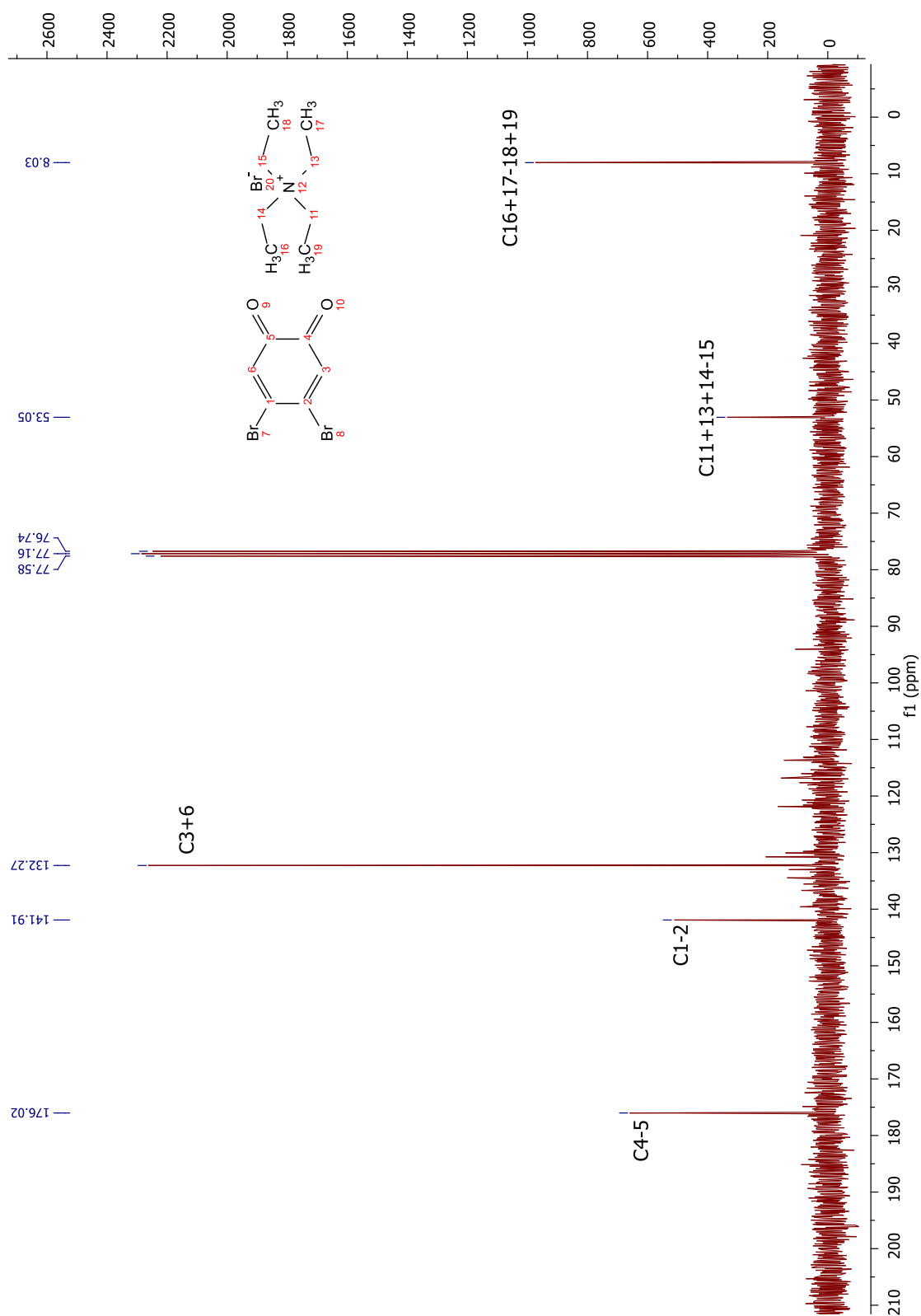


3.59

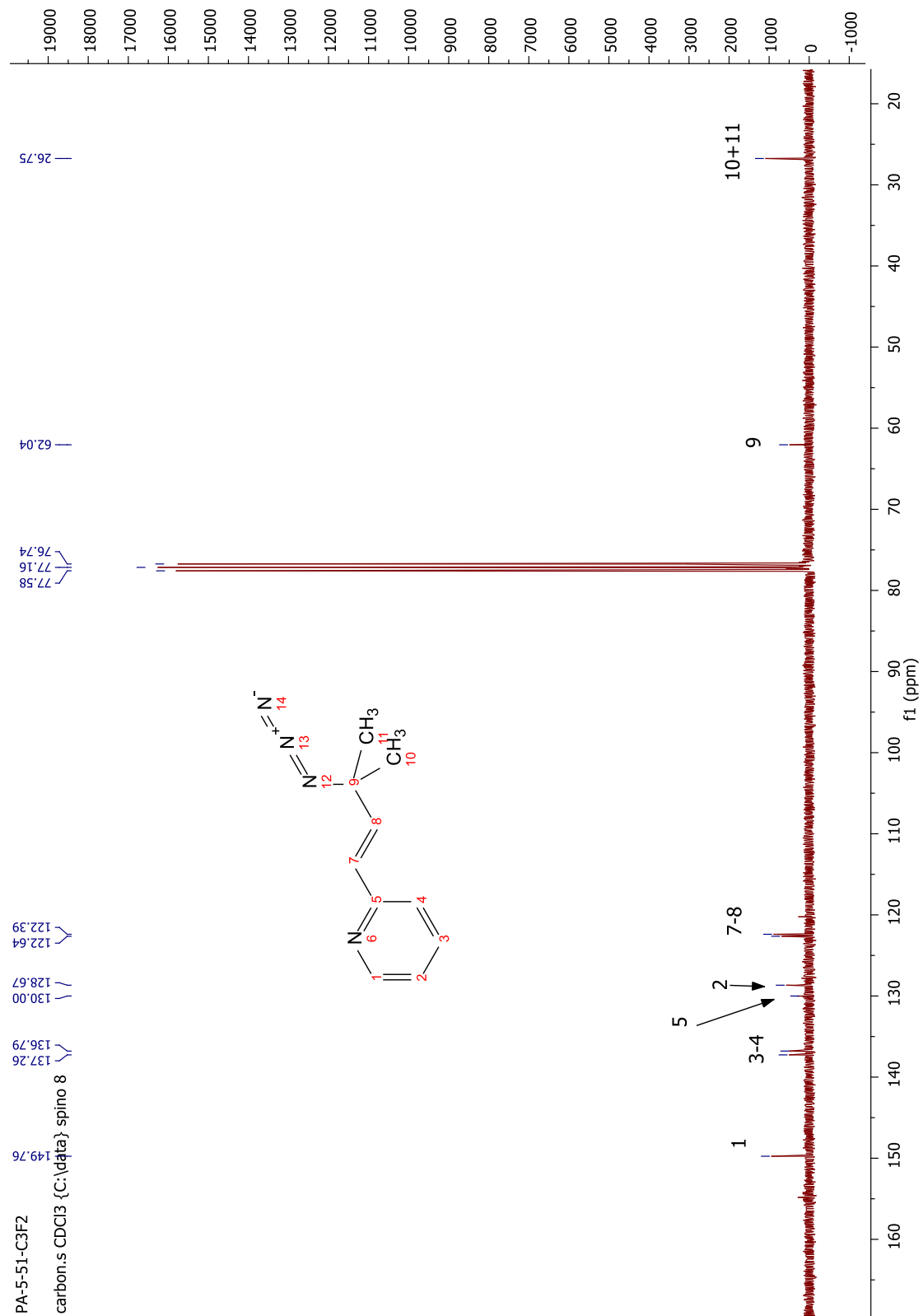
ANNEXE 3 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES CARBONES-13



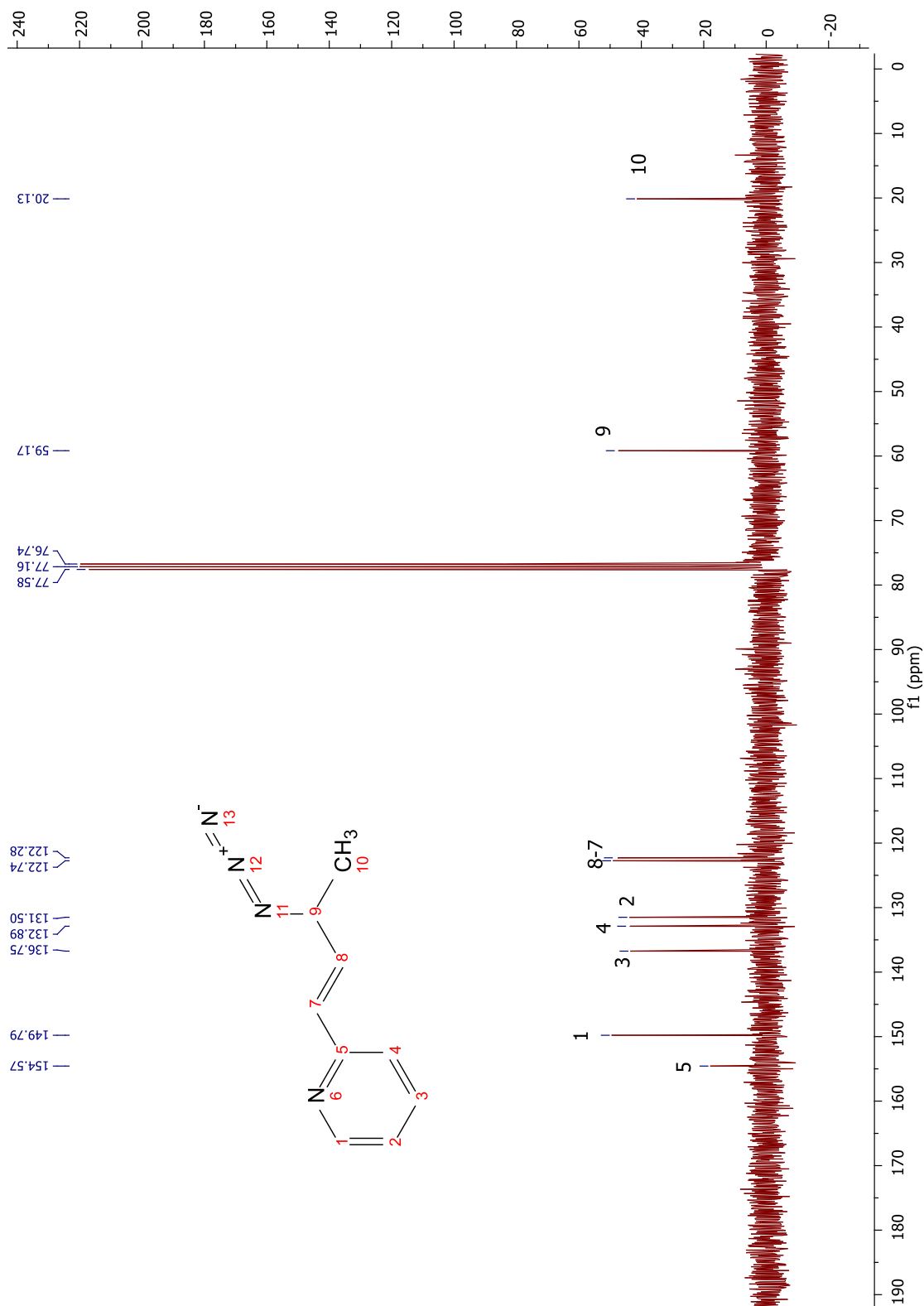


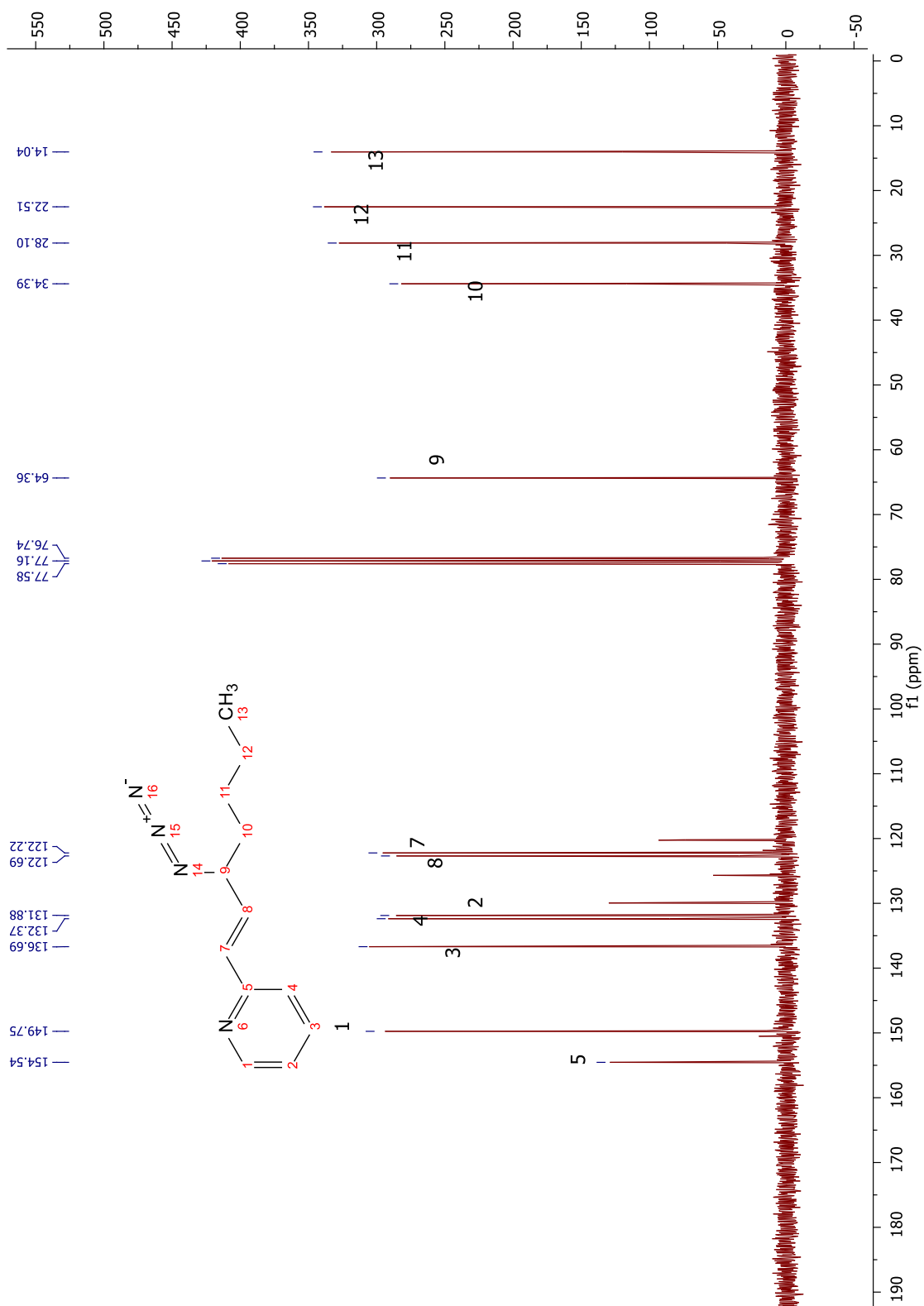


2.26b + TEAB

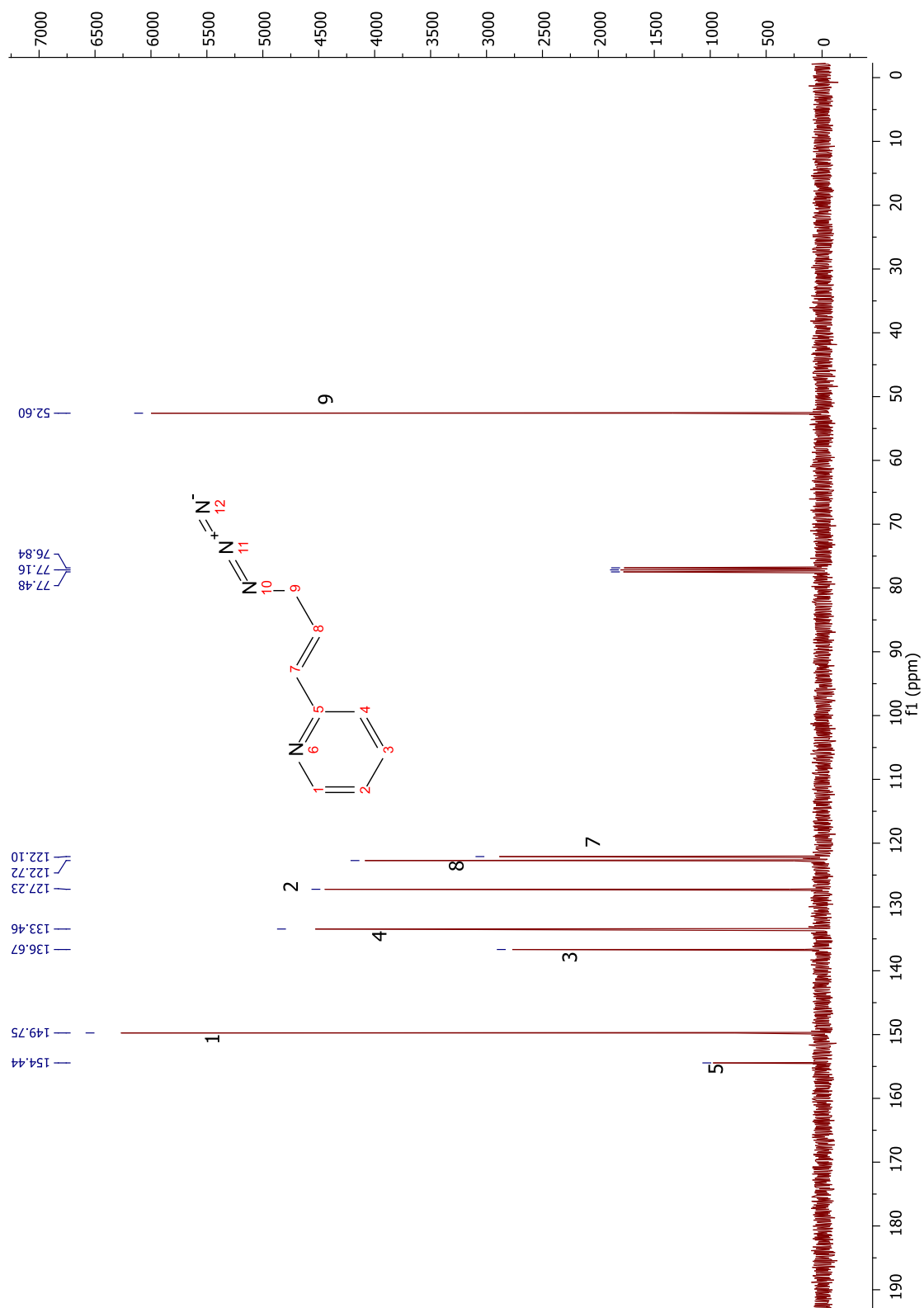


3.30a

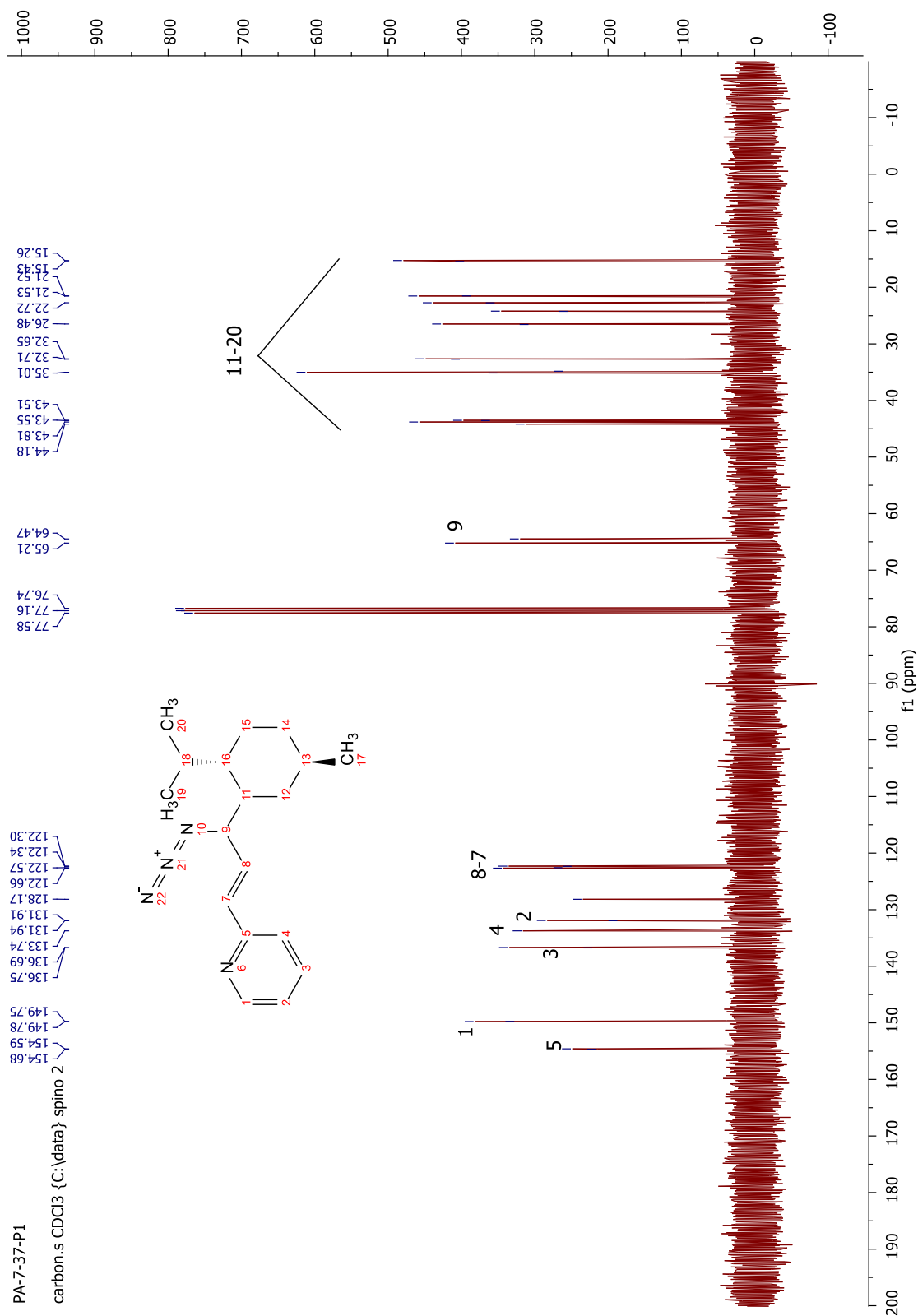




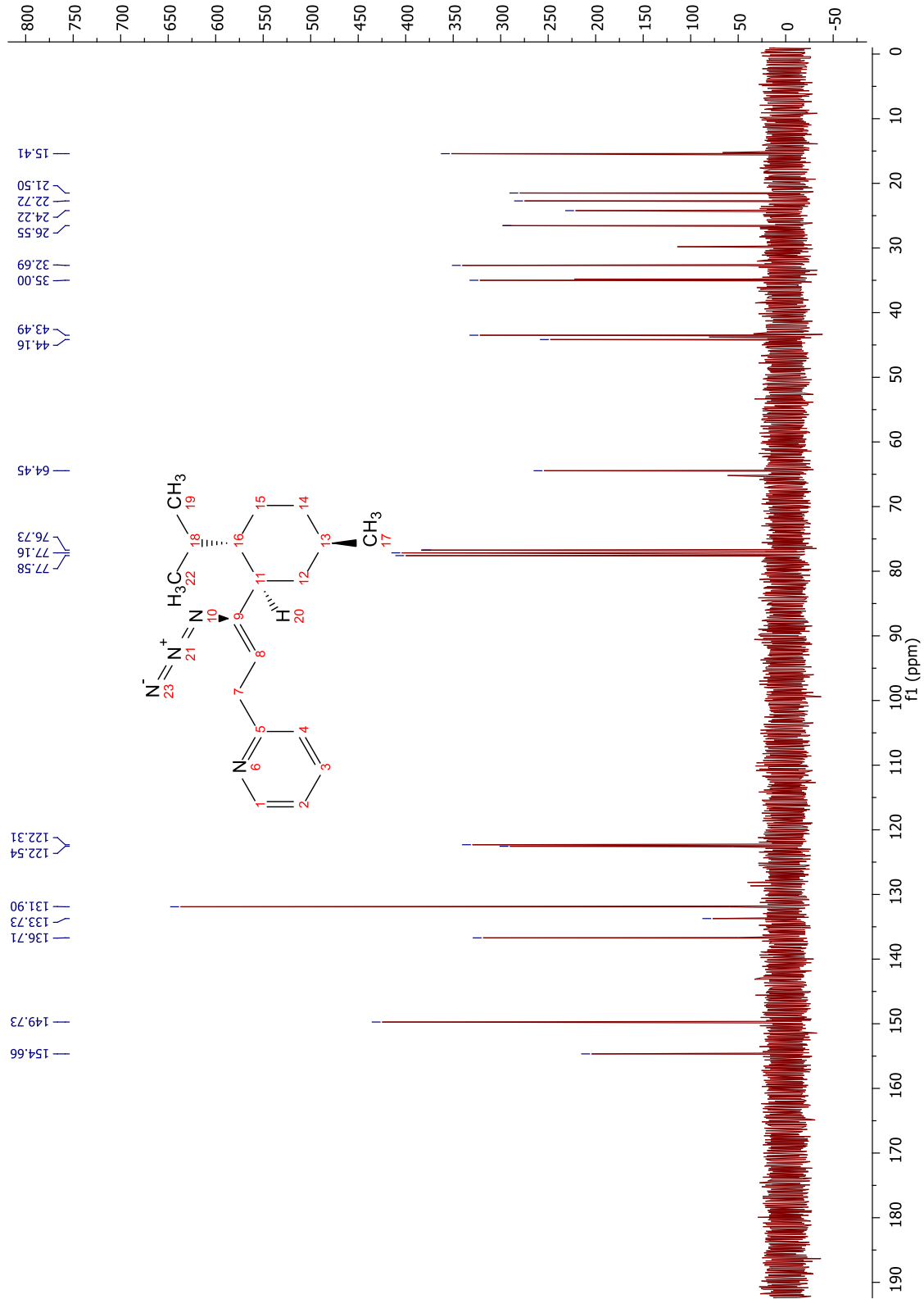
3.30d

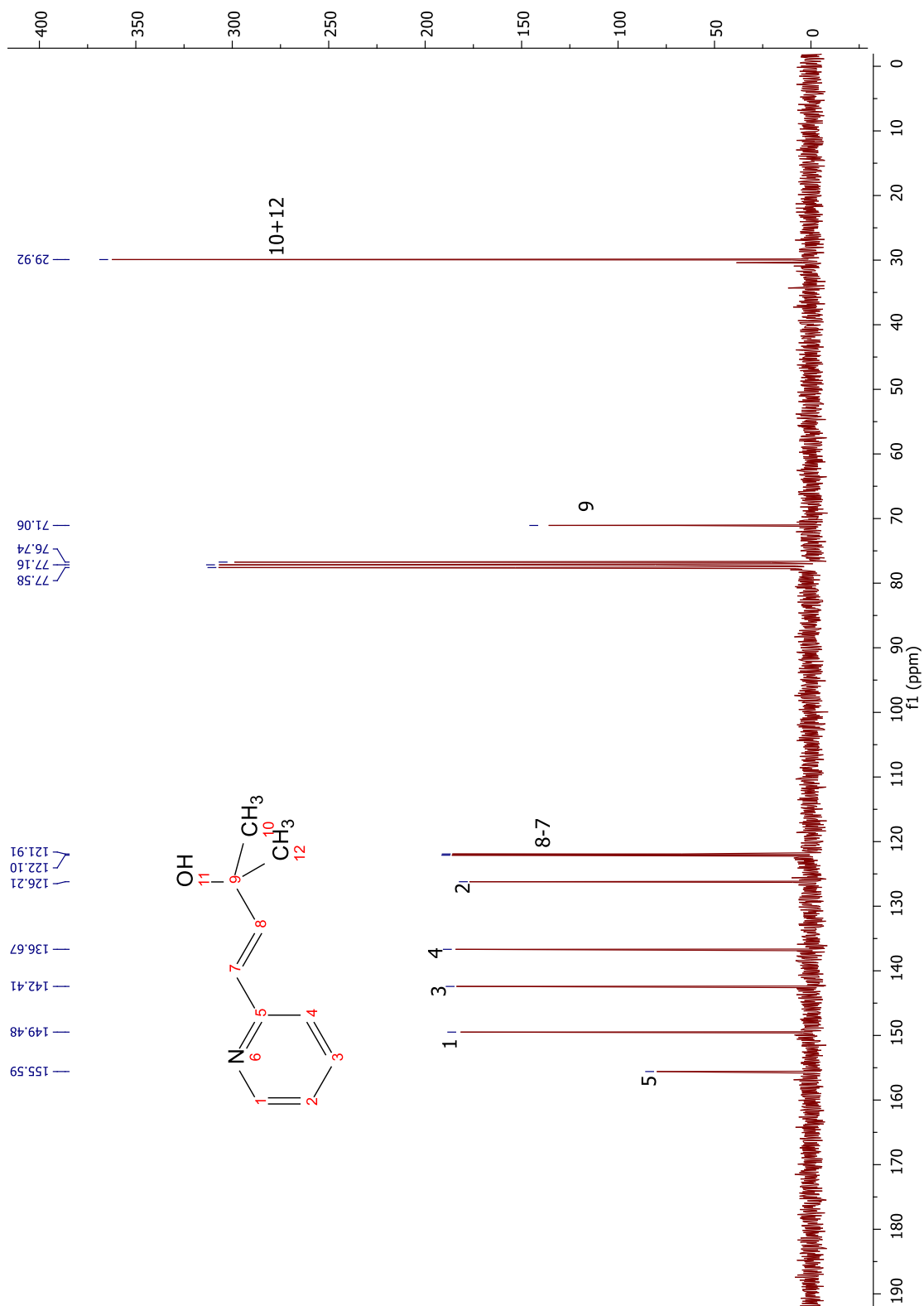


3.30e

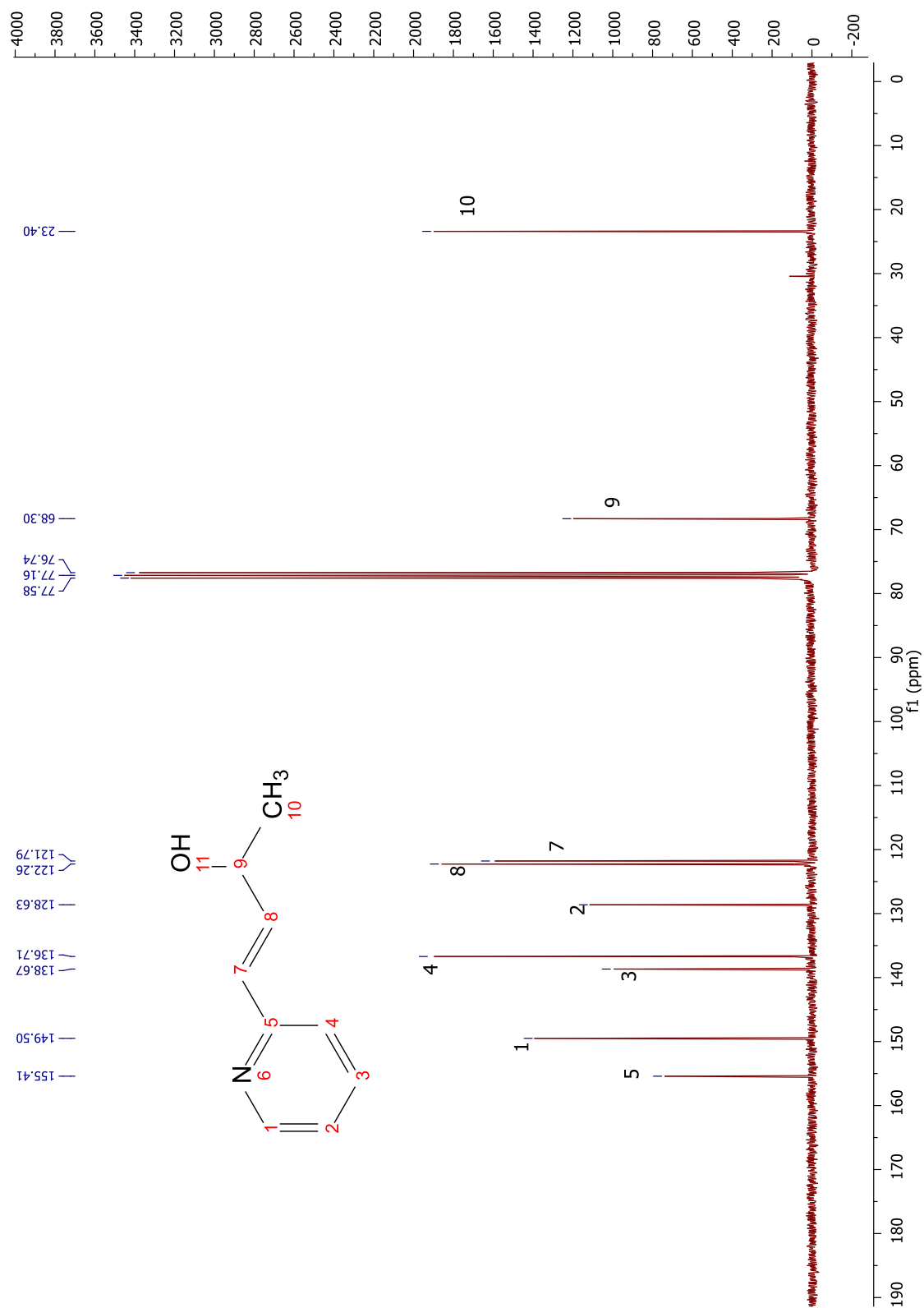


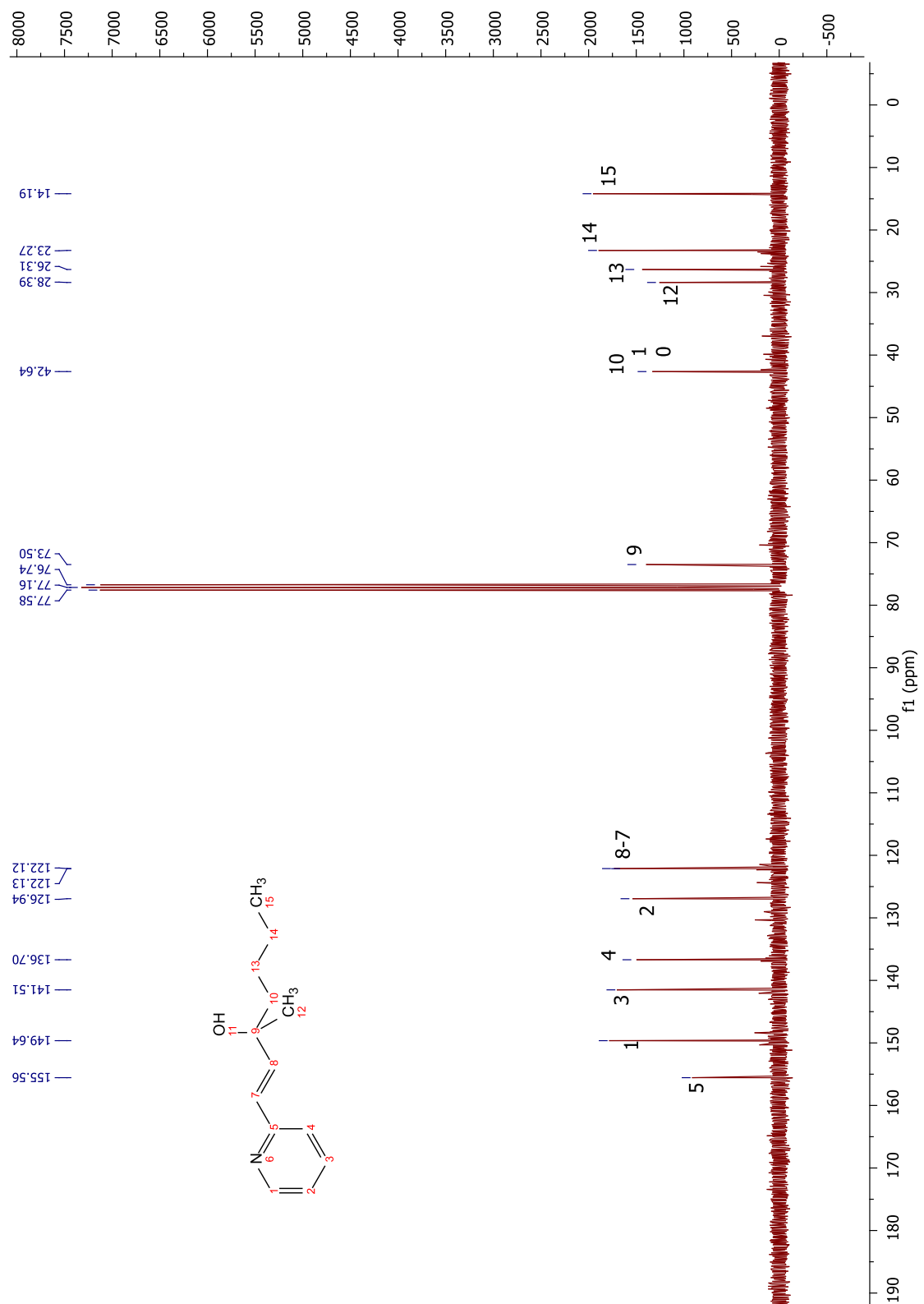
3.30f



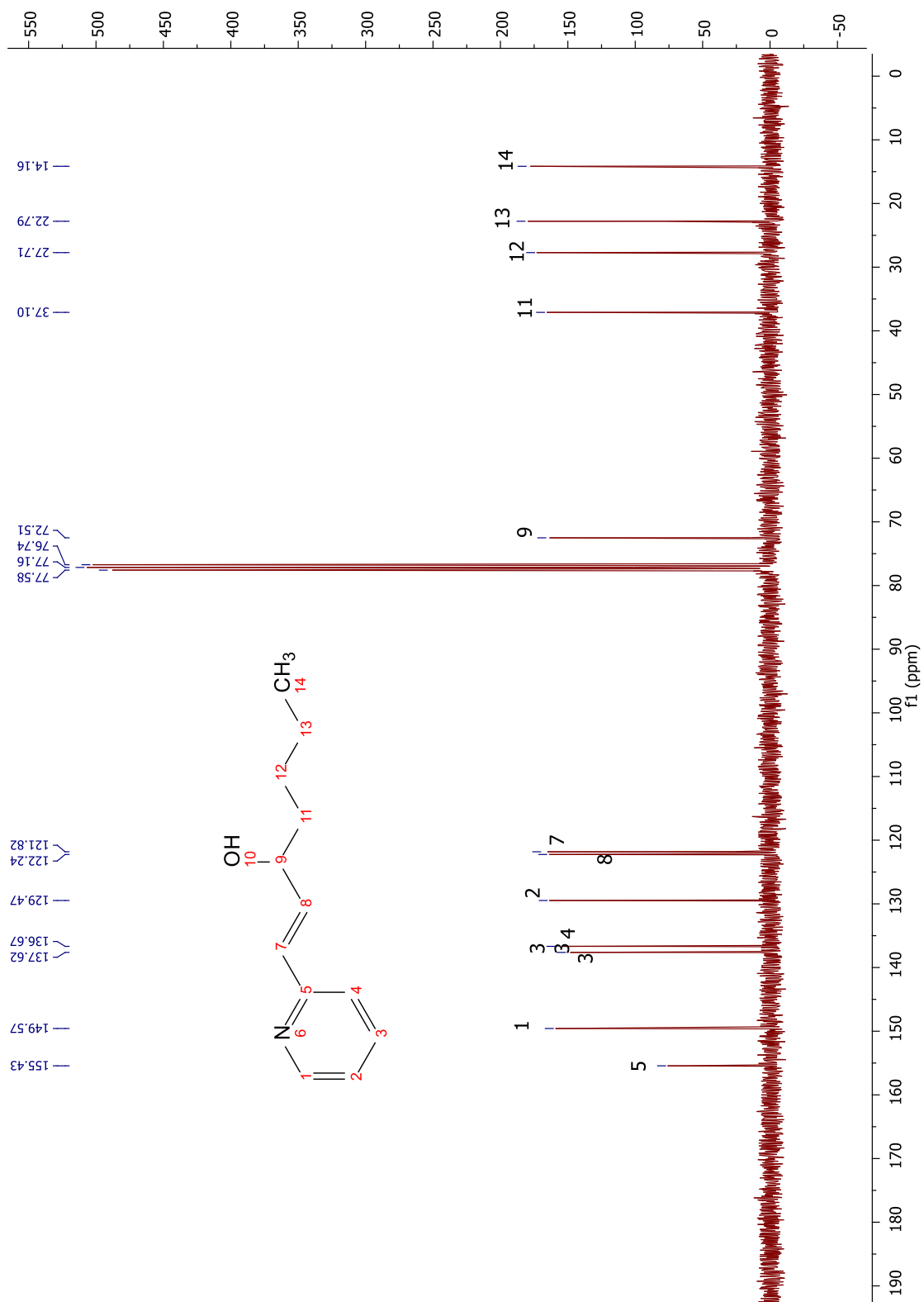


3.34a

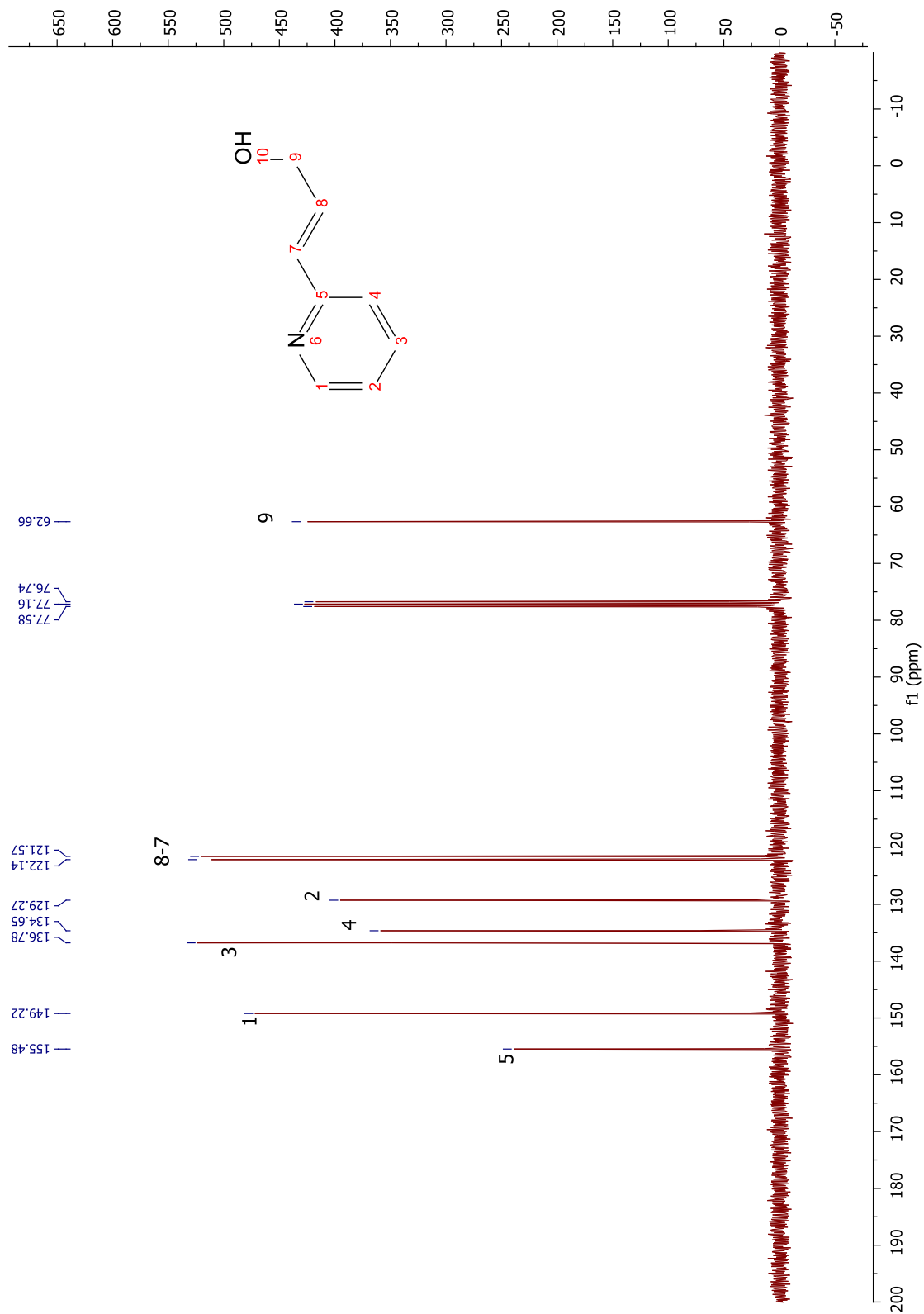


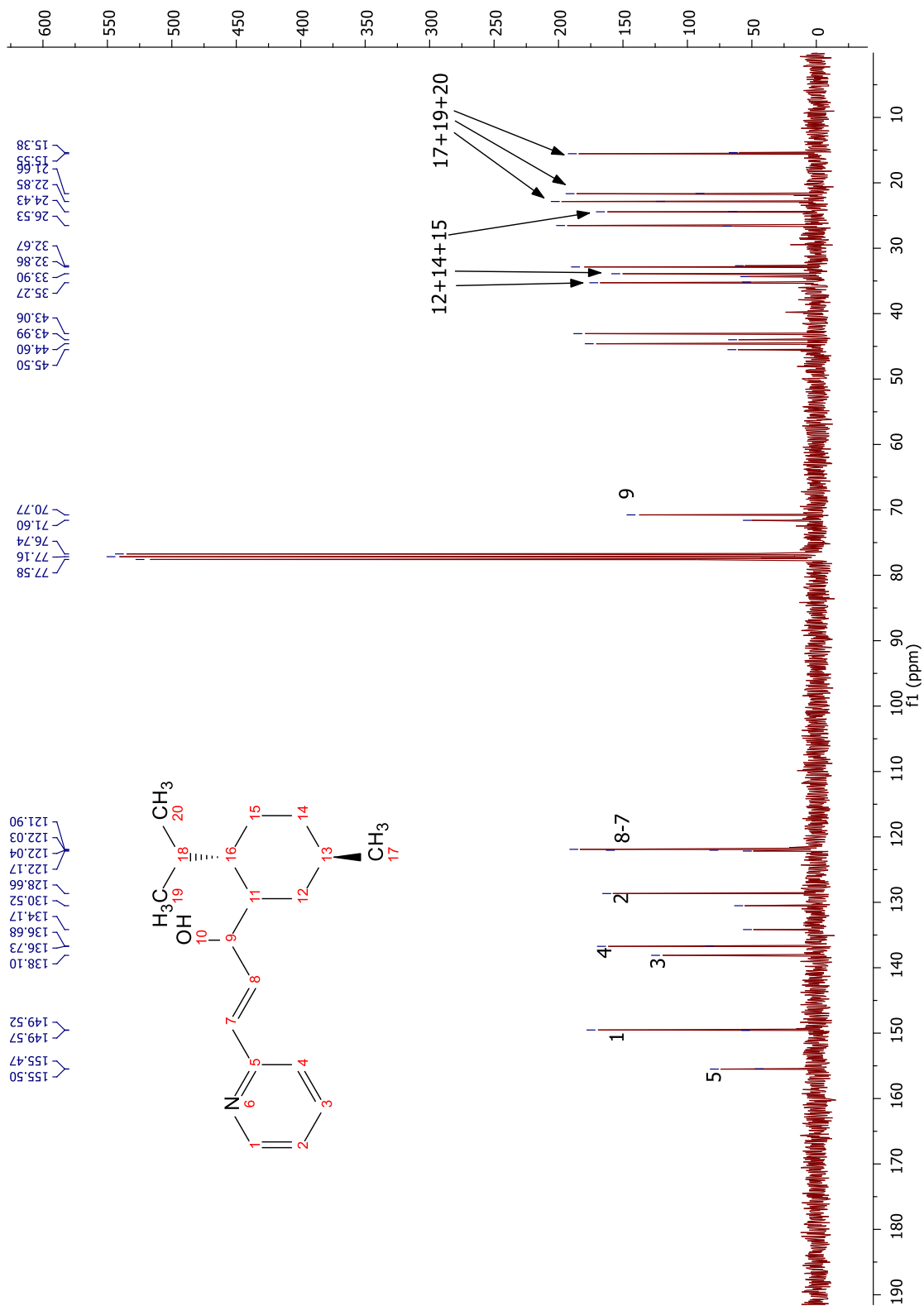


3.34c

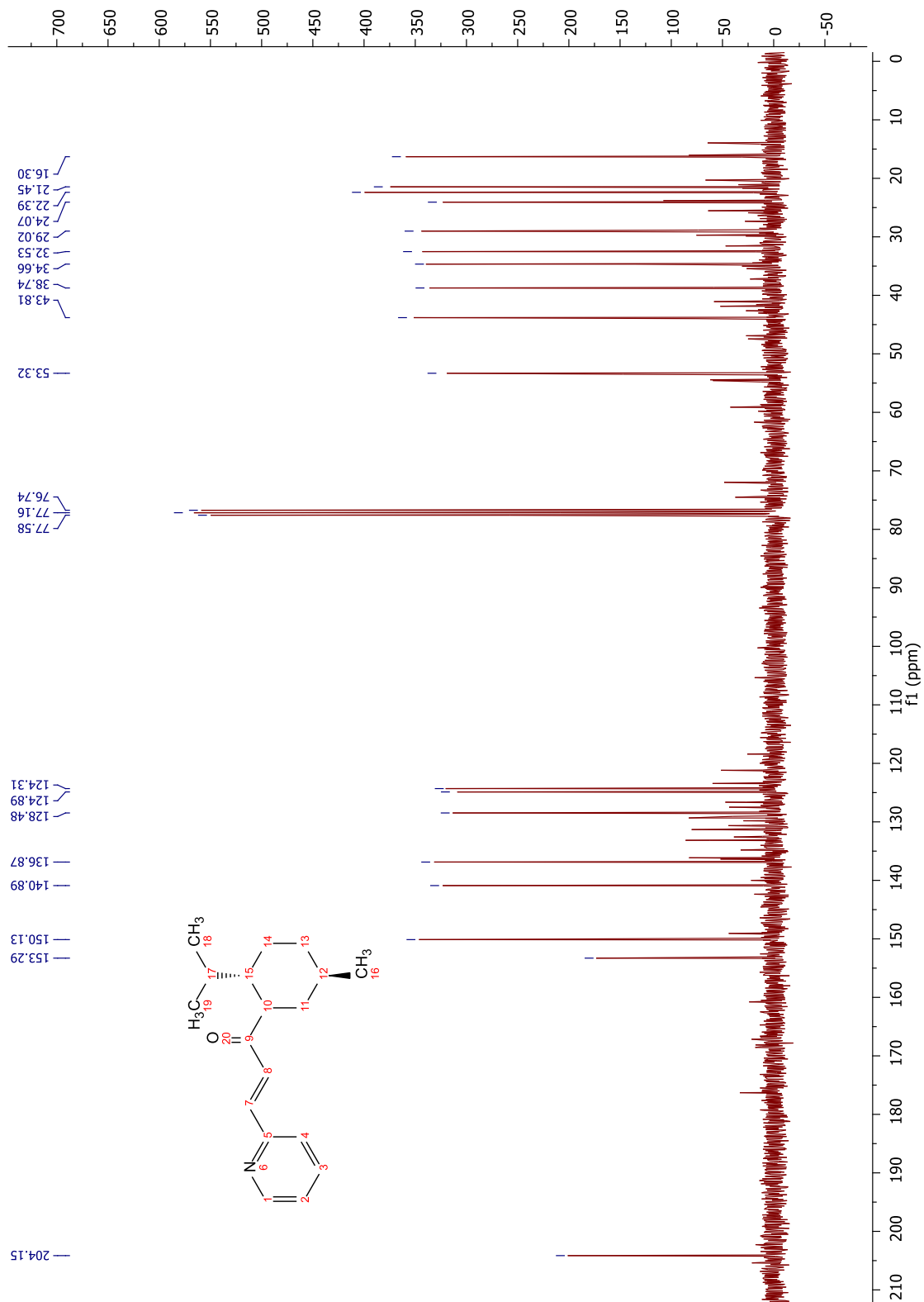


3.34d

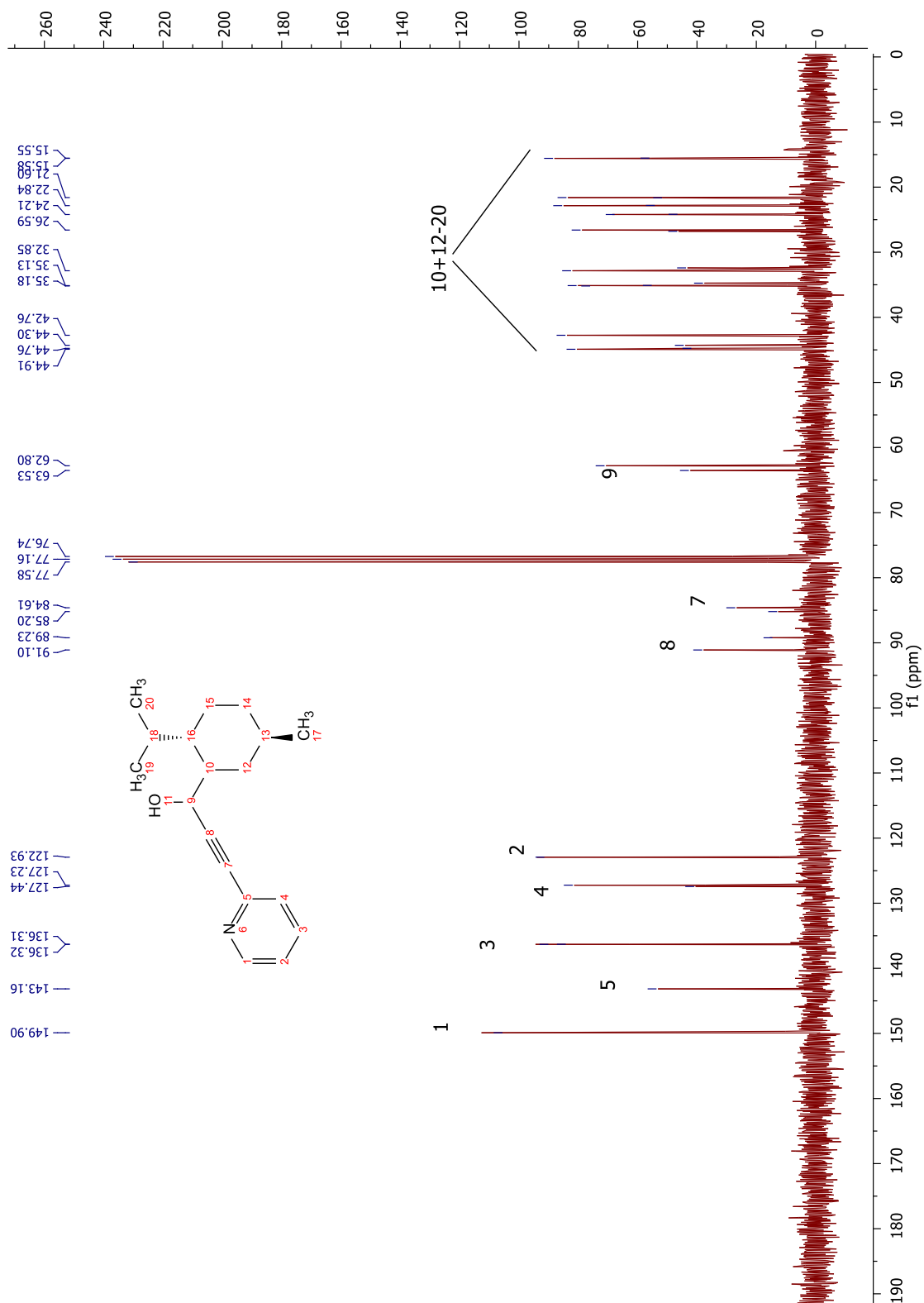




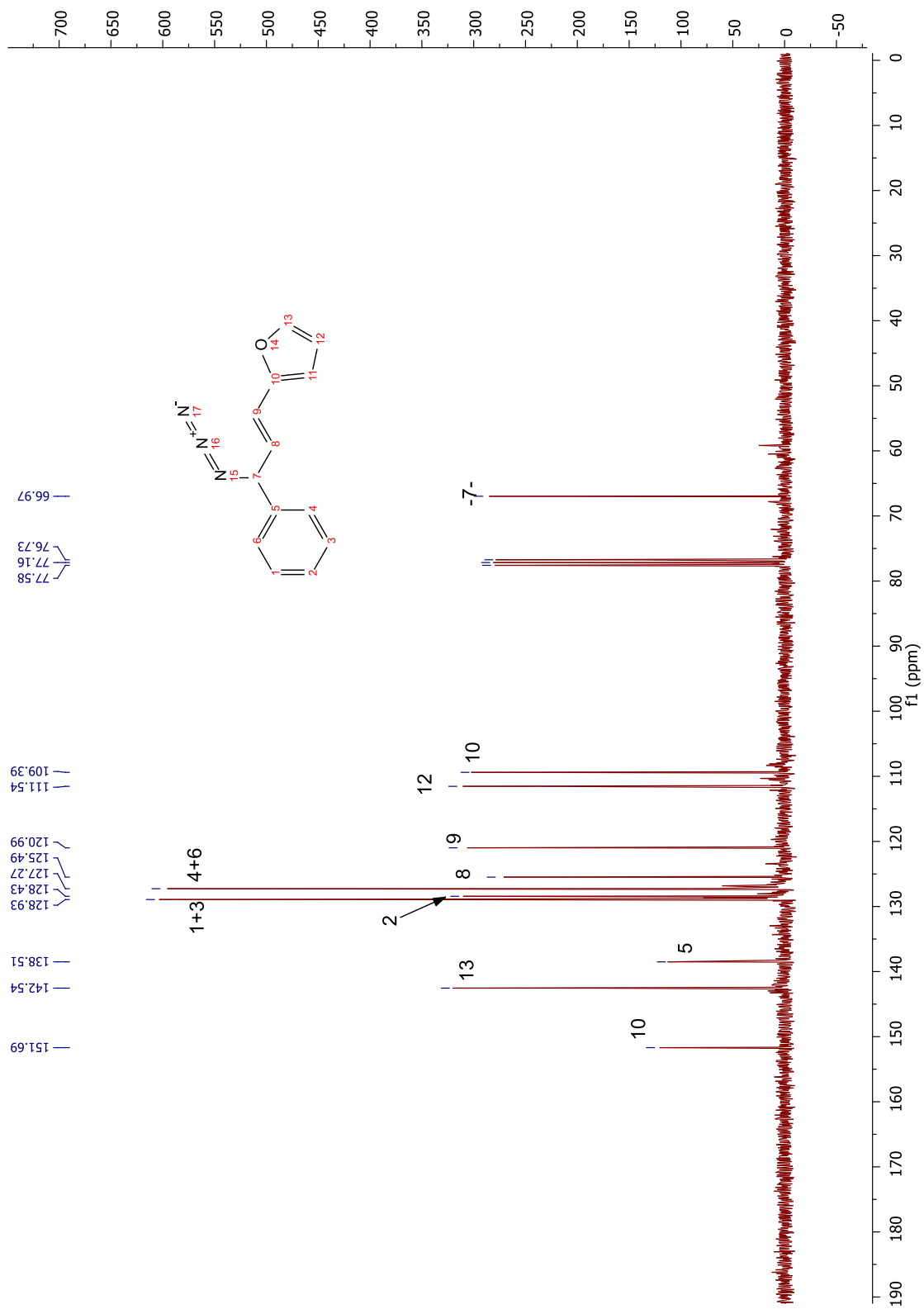
3.34f



3.35c



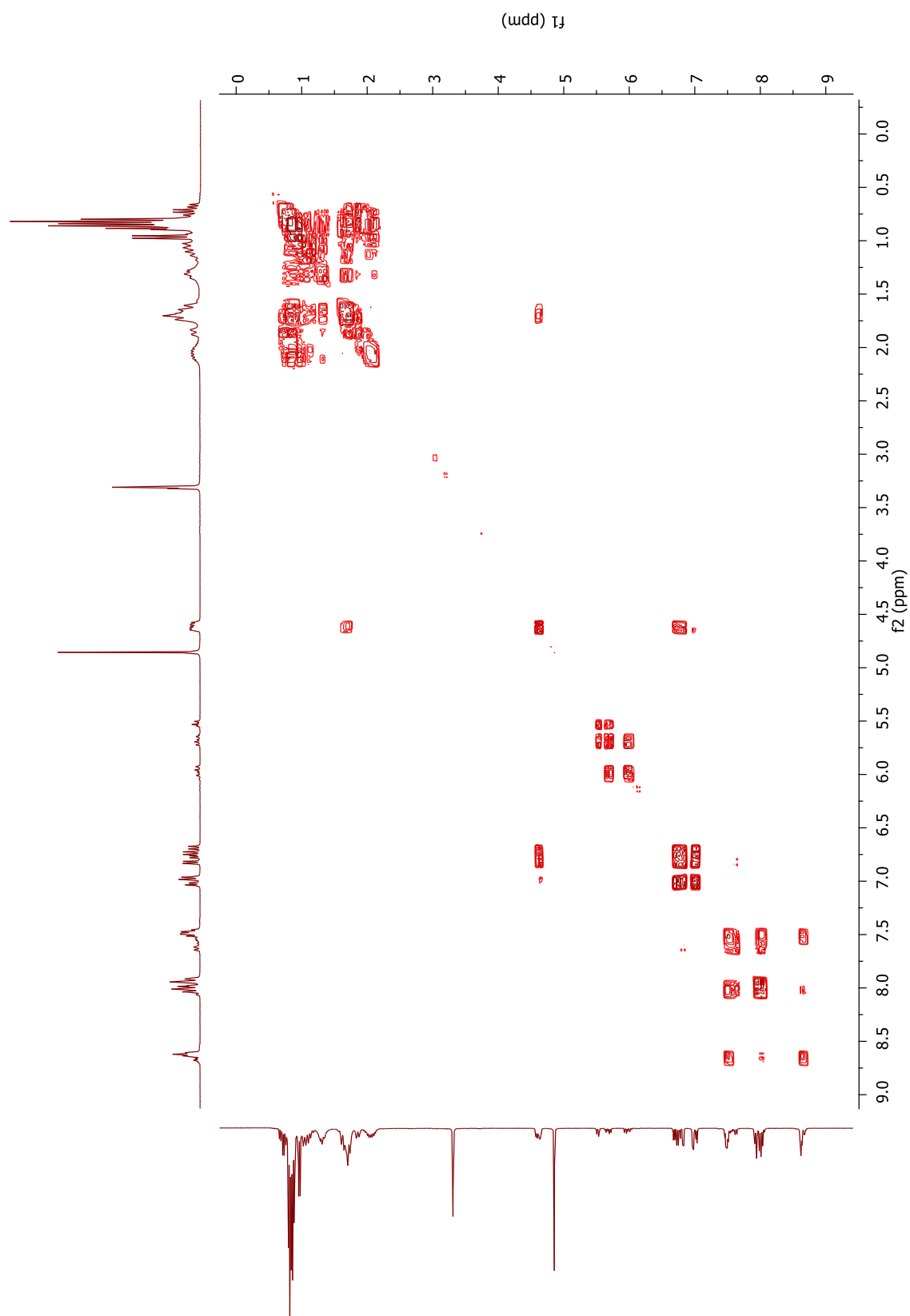
3.52



3.59

ANNEXE 4 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE 2D

(COSY & HSQC)



COSY {¹H-¹H} 3.30f + AgOTf (in CD₃OD)

